

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)**

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ВОПРОСЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ
АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
В ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ**

Учебное пособие

**УФА
2021**

УДК 616.895.8(07)
ББК 56.145.51
С 56

Рецензенты:

Д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и психотерапии
ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.В. Павлова» Минздрава России *Д.С. Петров*

Д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО
Первого «Московского государственного медицинского университета»
им. И.М. Сеченова Минздрава России *Ю.П. Сиволап*

**С 56 Современный взгляд на вопросы фармакогеномики
антипсихотических препаратов в терапии шизофрении: учебное
пособие / А.Э. Гареева, Л.У. Джемилева, И.Ф. Тимербулатов,
Е.М. Евтушенко, М.Ф. Тимербулатова — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России, 2021. — 80 с.**

Учебное пособие подготовлено в соответствии с требованиями
ФГОС ВО 3++ по специальности 31.05.01 «Лечебное дело», для изу-
чения дисциплины «Психиатрия, медицинская психология» на осно-
вании рабочей программы «Психиатрия, медицинская психология» и
действующего учебного плана.

В пособии излагаются вопросы фармакогеномики антипсихоти-
ков и возможности персонализации антипсихотической терапии в ра-
боте психиатра.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим сове-
том и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО
БГМУ Минздрава России.

УДК 616.895.8(07)
ББК 56.145.51

© Гареева А.Э., Джемилева Л.У., Тимербулатов И.Ф.,
Евтушенко Е.М., Тимербулатова М.Ф., 2021
© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Фармакогенетика эффективности и безопасности антипсихотической терапии.....	9
Фармакодинамические генетические факторы.....	19
Фармакокинетические генетические факторы.....	34
Фармакогенетические исследования безопасности антипсихотиков.....	48
Персонализация антипсихотической терапии с применением генетического тестирования.....	54
Тестовые задания.....	63
Ситуационные задачи.....	68
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам.....	72
Приложение.....	76
Рекомендуемая литература.....	79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЦНС — центральная нервная система
- ОНП — однонуклеотидный полиморфный вариант
- ПДРФ — полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- SNP — однонуклеотидный полиморфизм
- VNTR — участок гена с изменяющимся числом повторов нуклеотидных пар
- p — уровень значимости
- мРНК — матричная РНК
- Del — делеция
- Ins — инсерция
- Val — аминокислота валин
- Met — аминокислота метионин
- NMDA — NMDA рецептор глутаматм
- GRIN2B — ген, кодирующий NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора
- RGS2 — ген, регулирующий сигнальную активность G белка 2 типа
- GRIK2 — ген, кодирующий субъединицу 2 каинатного рецептора глутамата
- GRIA2 — ген, кодирующий GLUR2 субъединицу AMPA-рецептора глутамата
- GRM3 — ген, кодирующий метаботропный рецептор глутамата 3го типа
- CCL — ген, кодирующий CC-хемокин
- FRBP5 — ген регулятора рецептора глюкокортикоида FK506, связывающего белок 5
- PI4KA — ген фосфатидилинозитол 4-киназа альфа
- GPCR — ген рецептора, сопряжённого с G-белком

CACNA1C — ген, кодирующий алфа-1 субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов

ANK3 — ген, кодирующий белок анкирин G

RELN — ген, кодирующий рилин

DRD2 — ген рецептора дофамина D2

DRD3 — ген рецептора дофамина D3

DRD4 — ген рецептора дофамина D4

COMT — ген, кодирующий фермент катехол-О-метилтрансферазу

HTR2A — ген рецептора серотонина 2A

HTR6 — ген рецептора серотонина 6

TPH1 — ген, кодирующий фермент триптофангидроксилаза 1

BDNF — ген, кодирующий нейротрофический фактор головного мозга

NRXN1 — ген нейрексина 1

IL-1RN — ген антагониста рецептора интерлейкина 1

CYP1A2 — фермент семейства цитохрома P450 семейство 1, субсемейство A, полипептид 2

CYP2C9 — фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство C, полипептид 9

CYP2C19 — фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство C, полипептид 19

CYP2D6 — фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство D, полипептид 6

CYP3A4 — фермент семейства цитохрома P450 семейство 3, субсемейство A, полипептид 4

PM — poor metabolizers; медленные метаболизаторы

UM — ultraextensive metabolizers; ультрабыстрые метаболизаторы

EM — extensive metabolizers; быстрые метаболизаторы

IM — intermediate metabolizers; промжуточные метаболизаторы

ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг

ЛС — лекарственное средство

ВЕДЕНИЕ

Учебное пособие освещает вопросы изучения фармакогеномики антипсихотической терапии шизофрении, с представлением результатов самых последних мировых исследований, важных, но недостаточно освещенных в учебниках по психиатрии: по фармакогенетике эффективности и безопасности антипсихотической терапии, по фармакодинамическим и фармакокинетическим генетическим факторам, по персонализации антипсихотической терапии с применением генетического тестирования и возможности использования некоторых теоретических подходов к работе врачей психиатров.

Изучение данного пособия способствует формированию следующих профессиональных компетенций:

ОПК–5 — способность оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач;

ОПК–7 — способность назначать лечение и осуществлять контроль его эффективности.

Фармакологическая генетика является стремительно развивающимся направлением современной молекулярной генетики. В настоящее время имеет место концепция персонализации медицины: «не одно лекарство для всех, а все лекарства для одного пациента». Большую актуальность имеет развитие фармакогеномики в психиатрии.

В настоящее время антипсихотики являются единственным типом препаратов, использующихся в лечении шизофрении. Эффективность терапии шизофрении антипсихотиками демонстрирует неудовлетворительные результаты. Так, более 20% больных шизофренией определяют, как антипсихотикорезистентные, означающее, что пациент не чувствителен по крайней мере к двум нейрорептикам. У 30–40% пациентов наблюдается частичный ответ. Исследования показали, что около 52,9% пациентов не получают лечения в соответ-

ствии с клиническими рекомендациями. Частота политерапии с использованием комбинаций нейролептиков в клинической практике достигла 60%, что часто связано с назначением высоких доз и серьезными побочными эффектами. Кумулятивные дозы антипсихотических препаратов могут повысить уровень смертности больных. Комбинация факторов, влияющих на лекарственный метаболизм (фармакокинетика) и действие лекарственного препарата (фармакодинамика), лежат в основе различий в ответе на один и тот же препарат. Фармакогеномика изучает каким образом гены контролируют фармакокинетические и фармакодинамические процессы при приеме лекарственных препаратов. Этот термин часто взаимозаменяется с термином фармакогенетика. Фармакогенетика обычно относится к тому, как конкретный ген или группа генов могут влиять на реакцию больного на лекарственный препарат. Фармакогеномика изучает, как весь геном человека может оказывать влияние на ответ на лекарственную терапию.

Существует очевидный генетический вклад в вариабельности ответа на психотропные препараты. Более того, известно, что побочные эффекты, вызванные приемом этих препаратов, могут иметь еще более сильную генетическую компоненту.

Взаимодействие лекарственных веществ с организмом генетически обусловлено, а, следовательно, и индивидуально. Благодаря исследованиям в области фармакогеномики антипсихотических препаратов, идентифицированы некоторые гены, вовлеченные в разнообразие фенотипов, таких как, ответ на антипсихотики (реагирующие и резистентных к лекарству: responders and non-responders) и развитие побочных эффектов, вызванных терапией антипсихотиками. Такое деление помогает не только индивидуализировать терапию, но и диагностировать заболевания, поскольку в случаях неодинакового фармакологического ответа при сходной клинической симптоматике, можно думать о различиях в этиопатогенезе заболевания.

Выявлены расовые, этнические и географические различия чувствительности к лекарствам. Одной из целей фармакогеномики является создание фармакогенетического паспорта по фенотипам воспринимающих и метаболизирующих систем.

Поиск предикторов ответа на антипсихотики является важной задачей фармакогеномики. Ранее сделанные попытки выявления предикторов ответа на антипсихотики и другие группы психотропных препаратов на основе изменения клинических проявлений не имели особого успеха. Молекулярно-генетический подход предоставляет новые возможности изучения гетерогенности ответа на психотропные вещества. Прежде всего, потому, что генотип стабилен на протяжении всей жизни, а генотипирование возможно до, вовремя и после лечения. Современные биотехнологии обеспечивают точную оценку генотипа человека.

Таким образом, подходы фармакогеномики дают не только возможность идентифицировать биологические предикторы ответов на антипсихотики, но и что более важно — возможность определять молекулярные субстраты эффективности этих препаратов. Более ранние исследования были сосредоточены на фармакогенетических подходах, рассматривая группы генов, которые, вероятно, были вовлечены в патогенез определенных заболеваний — гены-кандидаты. В настоящее время, с приходом более новых технологий, фармакогеномные подходы стали более распространёнными.

В мире проводится большое количество исследований в области фармакогеномики антипсихотиков с целью выявления фармакогенетических маркеров эффективности или резистентности к ним, а также развития нежелательных побочных эффектов при приеме этих препаратов.

Настоящее учебное пособие предназначено для углубленного изучения вопросов фармакогеномики антипсихотической терапии шизофрении, методов фармакогенетических исследований и перспектив научного поиска биологических маркеров эффективности и безопасности терапии шизофрении обучающимися медицинскими высшими учебными заведениями.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Шизофрения является распространённым заболеванием и носит деструктивный характер. Ведущиеся комплексные исследования в течении многих лет направлены на выявление этиологических факторов, прогнозирования и оптимизации терапии данного заболевания. Установлено, что большинству пациентов антипсихотическая терапия приносит облегчение. Однако, польза антипсихотической терапии носит неустойчивый, сложно предсказуемый характер у отдельных индивидов. С помощью фармакогенетических исследований ученые прилагают все усилия для распознавания генетической компоненты индивидуального ответа на антипсихотики. Межиндивидуальные различия терапевтического действия и побочных эффектов антипсихотических препаратов по предположению, по крайней мере частично зависят от генетических факторов. В отличие от небольшого числа больных с наступившей полной ремиссией вследствие антипсихотической терапии, у большинства других больных этого не происходит. Помимо этого, антипсихотическую терапию сопровождают побочные эффекты такие как двигательные, сердечно-сосудистые и метаболические нарушения. Многоцентровое исследование установило, что у более, чем 70% больных шизофренией терапевтический курс был остановлен из-за низкой эффективности или резистентности к антипсихотикам.

Традиционно, антипсихотики подразделяют на два класса. Первый класс — типичные или классические нейролептики (хлорпромазин, фторфеназин, галоперидол, перфеназин, бромперидол), демонстрирующие высокую аффинность к дофаминергической системе, особенно, к рецепторам дофамина *DRD2*. Второй — атипичные нейролептики (клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон), проявляющие аффинность к различным рецепторам дофаминергической и серотонинергической системы. Эффективность классических антипсихотиков в отношении позитивной симптоматики (бред, галлю-

цинации) ассоциирована с высоким риском развития побочных эффектов. Наиболее распространенными побочными эффектами при длительной терапии являются экстрапирамидные нарушения, паркинсонизм, акатизия, острые дистонические реакции и поздняя дискинезия. Второй класс нейролептиков также эффективен в отношении позитивной симптоматики, но демонстрирует хороший потенциал и для купирования негативной симптоматики. Кроме этого, при применении атипичных нейролептиков снижается вероятность развития экстрапирамидной симптоматики, но повышается риск развития метаболических нарушений и увеличения массы тела.

Основной механизм действия нейролептиков долгое время обсуждался в связи с противодействием антипсихотиков первой (*АПГ*) и второй (*АВГ*) генерации и при попытках объяснить наблюдаемую атипичную фармакологическую реакцией на определенные молекулы. В настоящее время принято считать, что основным механизмом действия антипсихотических средств является блокирование рецептора дофамина *D2*, согласно результатам исследований, показывающих корреляцию между активностью этого рецептора и улучшением по крайней мере, позитивной симптоматики. Однако модуляция рецептора дофамина *DRD2* не является однозначной. В то время как большинство антипсихотиков являются антагонистами рецепторов *DRD2*, некоторые из них являются обратными агонистами, а один из них (арипипразол) является частичным агонистом (Табл. 1).

Среди антагонистов есть различия, связанные со скоростью диссоциации между антипсихотиком и рецептором *DRD2* или временем связывания антагониста с рецептором, и это объясняет различия в пространственном распределении связывания антипсихотика в церебральных областях. Наряду взаимодействия с рецептором дофамина *DRD2*, антипсихотики вызывают модуляцию (агонистическую или антагонистическую) рецепторных систем других нейромедиаторов. Относительно дофамина, некоторые антипсихотики являются антагонистами рецепторов *DRD1* или *DRD4*, тогда как другие являются частич-

ными агонистами (арипипразол) или антагонистами (амисульприд, рисперидон) рецептора *DRD3*. Антипсихотики демонстрируют широкий спектр действия на рецепторы серотонина: большое количество являются антагонистами рецепторов *5HT2A*, меньшее – антагонистами рецепторов *5HT2B* или *5HT2C*, в то время как другие (арипипразол, клозапин, галоперидол, кветиапин) являются агонистами рецепторов *5HT1A*. Антипсихотические препараты по-разному действуют на другие нейромедиаторы системы, такие как ацетилхолин, норадреналин и глутамат (см. табл.1). В этом контексте также важно учитывать генетически детерминированный полиморфизм генов рецепторов *DRD2*, *DRD3* и *5HT2A*, катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) или переносчика дофамина *SLC6A3*, который может проявлять влияние на эффективность антипсихотиков.

Таблица 1

Главные мишени и метаболические пути наиболее часто применяемых антипсихотиков (Arranz et al., 2021)

Main targets and metabolic pathways of commonly used antipsychotics.

Антипсихотик	Фармакодинамический профиль	Основные пути метаболизма
Amisulpride	D2, D3	Почечная экскреция
Aripiprazole	D2, 5-HT1, 5-HT2A	CYP2D6, CYP3A4
Chlorpromazine	D1, D3, D4, 5-HT1A, 5-HT2A, ADR1A, ADR1B, H1	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Clozapine	5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, D2, D4, H1, M1, ADR1A	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6
Haloperidol	D2, D3, D4	CYP2D6, CYP3A4
Olanzapine	5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, D2, D3, D4, H1, M1, ADR1A	CYP1A2, CYP2D6
Pimozide	D2, D3, 5-HT2, ADR	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6
Quetiapine	5-HT1A, 5-HT2A, D1, D2, H1, ADR1A	CYP3A4, CYP2D6
Risperidone	5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1A, 5-HT1C, D2, D3, D4, H1	CYP2D6, CYP3A4
Ziprasidone	D2, D3, D4, 5-HT2, ADR	CYP2D6, CYP3A4

Антипсихотические препараты, такие как оланзапин или клозапин, действуют преимущественно на префронтальную долю и поэтому эффективнее в отношении негативных симптомов. Агонисты рецептора *5HT1A* могут улучшать когнитивную симптоматику. Изучение возникновения нежелательных по-

бочных реакций, показало, что, например, действие антагонистов рецепторов *5HT2A* как правило связывают с более низким риском развития экстрапирамидной симптоматики, а сродство гистаминового рецептора *H1* — с риском увеличения массы тела.

Профиль каждого нейролептика должен рассматриваться в целом, поскольку положительному эффекту, обусловленному модулированием одного рецептора, может противодействовать другое свойство. Агонистическое действие галоперидола на рецепторы *5HT1A*, без сомнения, ослаблено его антимускариновым действием, что объясняет, почему галоперидол может ухудшать некоторые когнитивные функции. Генетический полиморфизм рецепторов или метаболических систем пациента, особенно печени, также должен соответствовать фармакодинамическому профилю каждого антипсихотика, чтобы обеспечить индивидуальную терапию. Для конкретного пациента и на каждой фазе терапии при выборе антипсихотика (Рис. 1) необходимо учитывать все четыре аспекта фармакологического профиля:

- фармакодинамический профиль;
- клинический профиль;
- профиль нежелательных побочных реакций;
- профиль отдаленных эффектов.

Прием нейролептиков при шизофрении модулирует морфологию головного мозга. Воксель-базированная морфометрия показала, что у больных с первым эпизодом шизофрении ранее не принимавших антипсихотики, наблюдалось статистически значимое уменьшение объема серого вещества в правой верхней височной извилине головного мозга по сравнению с контролем.

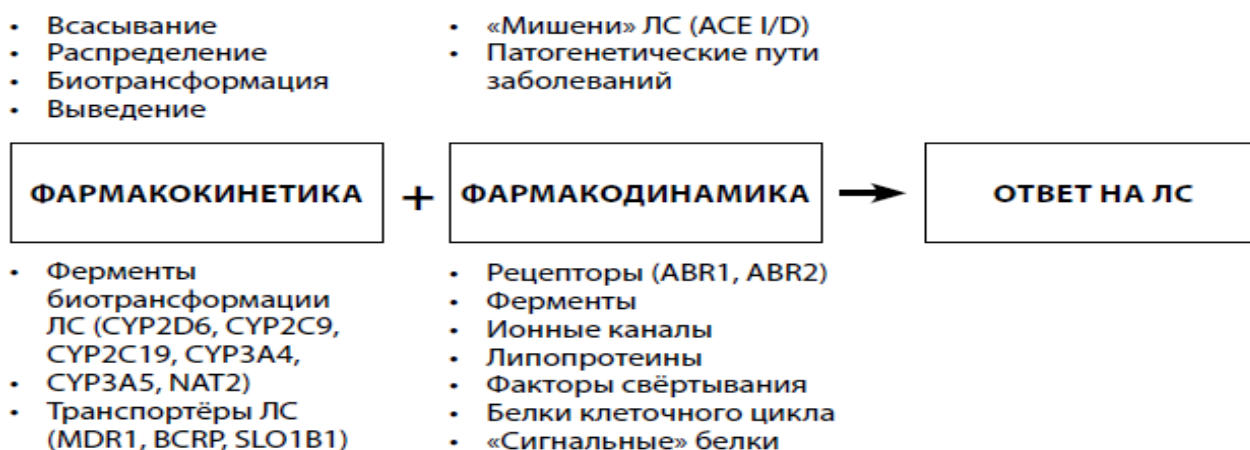


Рис. 1. Гены-кандидаты, полиморфизмы которых влияют на фармакологический ответ. (Roots et al., 2003)

По истечению восьми недель приема атипичных нейролептиков, напротив, наблюдалось увеличение объема серого вещества в префронтальной коре, островке, в правом таламусе, левой верхней затылочной коре и мозжечке. Значительное увеличение в префронтальной коре ассоциировано с редукцией негативной симптоматики. Таким образом, нарушения, наблюдаемые в верхней передней височной извилине, возможно, представляют собой коровый регион развития шизофрении, а атипичные нейролептики способны модулировать морфологию головного мозга, включая таламус, кортикальный слой серого вещества и мозжечка. Кроме того, изучение префронтальной коры и таламуса может содействовать эффективности атипичных нейролептиков для купирования той или иной симптоматики шизофрении.

Классические нейролептики, такие как галоперидол, повышают экспрессию *mPНК Nur77* в стриатуме головного мозга. Известно, что *Nur77* является рецептором–сиротой и участвует в дофаминергической регуляции. В рамках одного из исследований с применением фармакологических подходов и трансгенных мышей, были описаны механизмы индукции *Nur77* антипсихотиками и его возможный вклад в развитие экстрапирамидных нарушений.

Именно комбинация факторов, влияющих на лекарственный метаболизм (фармакокинетика) и действие лекарственного препарата (фармакодинамика),

лежат в основе различий в ответе на один и тот же препарат (см. рис. 1). Для улучшения клинического эффекта, исследования сфокусированы на идентификацию фармакокинетических и фармакодинамических факторов, лежащих в основе межиндивидуальных различий эффективности лекарственных препаратов и побочных эффектов при их приеме.

Конечной целью фармакогенетических исследований является обеспечение врачей инструментом, который позволил бы им прописывать правильную дозу правильного препарата больному, когда они впервые встречаются с пациентом. Данная концепция называется персонализированной медициной.

Резистентная к терапии шизофрения. Через некоторое время после начала лечения в популяции наблюдается высокая доля устойчивости к антипсихотикам (примерно 30% больных шизофренией). Это определяется сохранением позитивной симптоматики после двукратной смены антипсихотиков в подходящих дозах и продолжительности при сохранении комплаенса. Резистентность к терапии может возникнуть сразу во время первого эпизода или в какой-то момент по мере прогрессирования заболевания. Существует несколько фармакологических гипотез, объясняющих резистентность к терапии, включая участие дофаминергической (сверхчувствительности), глутаматергической или серотонинергической систем, а также воспаление и окислительный стресс. Разнообразие симптомов, связанных с вариабельностью ответа на терапию, больше говорит в пользу нарушения регуляции нескольких систем нейротрансмиттерных систем, чем одного патофизиологического механизма.

Гипотеза сверхчувствительности дофамина впервые была предложена Chouinard с соавторами в 1978 году и в впоследствии стала одной из гипотез этиологии резистентной к терапии шизофрении, согласно которой непрерывная блокада рецептора дофамина *DRD2* приводит к изменениям в дофаминергической системе, приводящим к «прорывным» симптомам, которые в дальнейшем больше не поддаются терапии в начальной дозе антипсихотиков. Предполагается, что эта цепь событий приведет к необходимости увеличения доз антипсихо-

тиков для контроля симптоматики шизофрении, а также скорому рецидиву в случае отмены или снижения дозы антипсихотика. Предполагается, что изменения в дофаминергической системе после продолжительной блокады рецепторов антипсихотическими препаратами связаны с увеличением плотности рецепторов *DRD2*. В свою очередь, увеличение доз антипсихотиков для контроля симптомов прорыва ведет к дальнейшему увеличению плотности *DRD2*, что приводит к повышенной сверхчувствительности к дофамину и, следовательно, к повторному появлению симптомов. Это означает, что *PTШ* зависит от продолжительности лечения нейролептиками; однако позитивные симптомы шизофрении уменьшаются с возрастом и не усиливаются, как предполагает гипотеза сверхчувствительности к дофамину. Возникновение поздней дискинезии также предлагается в качестве клинической характеристики, отражающей сверхчувствительность к дофамину, хотя поздняя дискинезия обычно не считается признаком резистентности к терапии. На рисунке 2 схематично показан дофаминергические пути патогенеза резистентности к терапии (Рис. 2).

В настоящее время трудно предсказать риск резистентности больного к терапии антипсихотиками. Тем не менее, в ходе ряда исследований, направленных на поиск прогностических факторов резистентности, были выявлены определенные группы риска. Ранний возраст манифестации шизофрении является фактором риска, что неоднократно было подтверждено в исследованиях. Выявлены и другие факторы риска: плохая социальная интеграция до начала заболевания, проживание за пределами города и злоупотребление наркотиками. Следовательно, пациенты с такими социально-демографическими характеристиками относятся к группе повышенного риска и требуют более тщательного клинического наблюдения. Никаких клинических или генетических факторов риска резистентности пока не обнаружено, отсутствие данных затрудняет персонализацию профилактики резистентности к антипсихотикам.

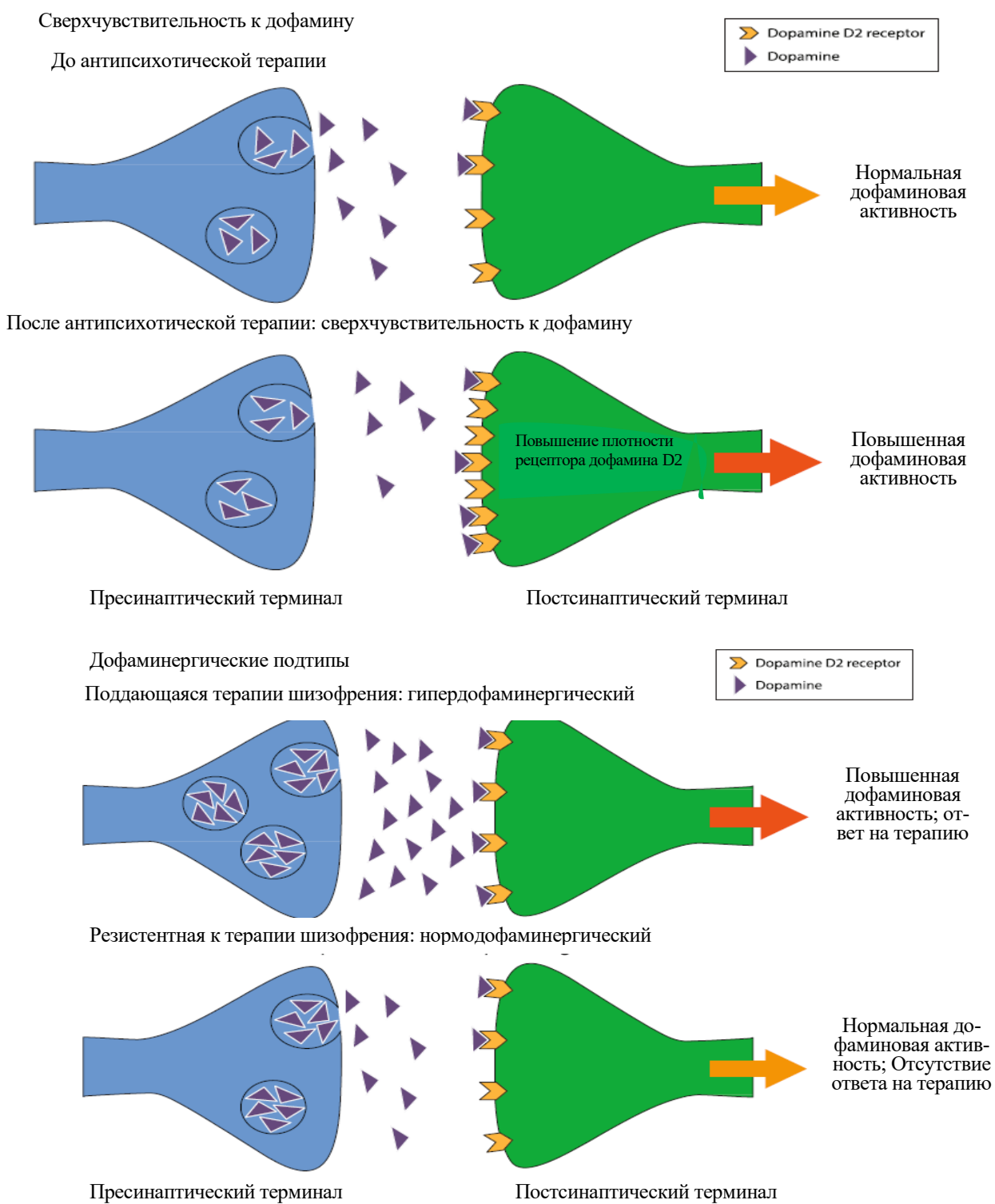


Рис. 2. Дофаминергические пути патогенеза резистентной к терапии шизофрении (Potkin et al., 2020)

Следует также принимать во внимание такую фармакокинетическую сторону резистентности к антипсихотикам как дисбаланса воздействия, который может возникнуть с течением времени (определяемый некоторыми авторами как «псевдорезистентность») (Табл. 2). Действительно, помимо описанной ранее межиндивидуальной вариабельности, существуют также факторы внутри индивидуальной вариабельности. Например, отказ от курения приводит к усилению ингибирования ферментов, что влечет увеличение уровня воздействия лекарственных препаратов. На фоне острого воспалительного процесса передозировка ЛС больными, коррелировала с нежелательными побочными реакциями. Оптимизация приверженности к лечению также имеет решающее значение. Вот почему использование пролонгированных инъекционных антипсихотиков значительно расширилось за последние несколько лет. Интересно отметить, что ранее представленные подходы к персонализации терапии также позволяют оптимизировать приверженность к терапии.

Таблица 2

Сравнительные характеристики резистентной к терапии и псевдорезистентной шизофрении

Резистентная к терапии шизофрении	Псевдорезистентная шизофрении
	Причина: клинические или фармакокинетические факторы
Адекватная доза и продолжительность терапии антипсихотиками	Неправильный диагноз
Связано с ранним возрастом начала и длительностью заболевания	Неадекватная доза или продолжительность лечения антипсихотиками
Биологические отличия от поддающейся лечению шизофрении	Исходный уровень антипсихотических препаратов в плазме
	Плохое соблюдение режима лечения или приверженности
	Побочные эффекты или сопутствующие заболевания, маскирующих ответ
	Психоз, вызванный употреблением психоактивных веществ

Фактически, в дополнение к «репрессивной» стороне проверки приверженности посредством мониторинга уровней концентрации, такие подходы как терапевтический лекарственный мониторинг и фармакогенетическое тестирование усиливают взаимодействие между клиницистом и пациентом, вынуждая пациента участвовать в последующем наблюдении за терапией и, таким образом, улучшая приверженность терапии.

Клозапин считается наиболее эффективным средством лечения резистентной к терапии шизофрении, что подтверждается многочисленными рандомизированными исследованиями и мета-анализами. Средняя отсрочка до первого назначения клозапина очень долгая, по оценкам до двух лет, очевидным является необходимость начать применять его как можно раньше, для предотвращения прогрессирования и переход заболевания в хроническую форму. Именно поэтому, назначение клозапина все чаще и чаще рассматривается во второй, а не третьей линии, особенно для пациентов из группы риска. Терапевтический лекарственный мониторинг клозапина рекомендован с самого начала терапии, чтобы оптимизировать титрование препарата, а затем в долгосрочной перспективе, обеспечить оптимальное воздействие.

Персонализированная медицина и фармакогеномика резистентной к терапии шизофрении (РТШ). Персонализированная или точная медицина использует «информацию о генетических или других биомаркерах для повышения безопасности, эффективности и улучшения здоровья пациентов за счет более эффективной адресной стратификации риска, профилактики и индивидуальных подходов к терапии».

Для пациентов с резистентной к терапии шизофренией, должна существовать возможность адаптации соответствующих профилактических и терапевтических вмешательств, с учетом индивидуальных геномных, эпигенетических, молекулярных, клеточных, клинических, поведенческих и экологических характеристик человека, что позволило бы более безопасно и своевременно вводить клозапин тем пациентам, у которых это могло быть эффективным.

Вопросы для самоконтроля:

1. На какие два класса подразделяют антипсихотики?
2. Каков основной механизм действия всех антипсихотиков?
3. Какие побочные эффекты вызывают типичные и атипичные антипсихотики?
4. Что необходимо учитывать для каждого конкретного пациента на каждой фазе терапии при выборе антипсихотика?
5. Может ли прием антипсихотиков модулировать морфологию головного мозга?
6. Какова доля развития резистентной к терапии шизофрении?
7. Назовите факторы риска развития резистентной к терапии шизофрении.
8. Какой препарат является наиболее эффективным в лечении резистентной к терапии шизофрении?

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Точный механизм действия нейролептиков до сих пор частично неясен. Антипсихотические препараты взаимодействуют как агонисты или антагонисты с нейротрансмиттерными системами, которые были в центре внимания многочисленных фармакогенетических исследований. Таблица 3 обобщает результаты фармакогенетических ассоциативных исследований между генами, участвующими в фармакодинамических процессах, и эндофенотипами ответа на антипсихотики, опубликованные за последние пять лет.

Гены дофаминергической системы. Все доступные в настоящее время нейролептики проявляют сродство к рецептору дофамина 2 типа (*D2*). Однако чрезмерная блокада *D2* приводит к развитию нежелательных побочных эффектов и даже клиническому ухудшению у некоторых больных. Рецепторы дофамина 3 и 4 типа (*D3* и *D4* соответственно) также являются важными мишенями в терапии антипсихотиками. Генетические варианты дофами-

новых рецепторов были тщательно исследованы на предмет их возможного влияния на клинический исход. За последние пять лет несколько исследований подтвердили ассоциацию между полиморфными вариантами генов дофаминовых рецепторов (*DRD2* и *DRD3*) и ответом на лечение и побочные эффекты, особенно двигательные расстройства (Табл. 3). Эти выводы вместе с результатами более ранних исследований подтверждают вклад генетических вариантов генов *DRD2* и *DRD3* в эффективность и безопасность терапии антипсихотических препаратов. Ген дофаминового рецептора *DRD2*, в основном, экспрессируется в стриатуме, коре и лимбической системе головного мозга. Как известно, антипсихотики первого поколения имеют большую аффинность к дофаминовым рецепторам *DRD2*, в то время как нейролептики второго поколения демонстрируют аффинность к *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* рецепторам дофамина от умеренной до высокой.

Установлена наиболее значимая ассоциация аллеля *rs1799732*Del* функционально значимого ОНП -141CIns/Del (*rs1799732*) гена *DRD2* с низкой эффективностью нейролептиков. Известно, что аллель *rs1799732*Del* отвечает за низкую экспрессию данного белка. Некоторым исследователям удалось установить ассоциацию аллеля *rs179938*A* (-241 A>G) гена *DRD2* с эффективностью рисперидона. В то время как другим - ассоциацию аллеля *rs179938*G* с эффективностью рисперидона или оланзапина.

Кроме этого, была показана ассоциация полиморфного локуса *rs1800497* гена *DRD2* с эффективностью амисульприда в отношении негативной симптоматики у корейцев (См. табл. 3). Эффективность галоперидола ассоциирована с ОНП *rs1124493* гена *DRD2* у немцев (См. табл. 3). Полногеномный анализ выявил ассоциацию полиморфного локуса *rs2514218*, локализованного на 47 т.п.н. выше рамки считывания гена *DRD2*, с эффективностью клозапина у европейцев, афроамериканцев (См. табл. 3).

**Некоторые результаты фармакогенетических
исследований антипсихотиков**

Ген	ОНП/аллель /генотип	Антипсихотик	Популяция
Фармакодинамические аспекты эффективности нейролептиков			
<i>DRD2</i>	rs1800497	амисульприд	корейцы
<i>DRD2</i>	rs1124493	галоперидол	немцы
<i>DRD2</i>	rs2514218	клозапин	европейцы, афроамериканцы
<i>DRD3</i>	rs6280*G	оланзапин, рис- перидон	европейцы
<i>COMT</i>	rs1544325- rs5993883- rs6269- rs4818	рисперидон, кло- запин, квен- тиапин, хлорпро- мазин	китайцы
<i>COMT</i>	rs4680*Val/Val	клозапин	Европейцы
<i>HTR2A</i>	rs6313*T/T	рисперидон	корейцы
<i>HTR2A</i>	rs6313*T/T	оланзапин	европейцы
<i>HTR1A</i>	rs6295*C/C	рисперидон	азиаты
<i>HTR3A</i>	rs1062613*T; rs2276302*G	клозапин	индусы
<i>GRM3</i>	rs724226	рисперидон	афроамериканцы, европейцы
<i>GRM7</i>	rs2133450*C/C	рисперидон	европейцы
<i>GRIN2B</i>	rs7301328, rs1806201	клозапин	китайцы
<i>GRIA4</i>	rs9643483, rs2513265	илоперидол	афроамериканцы
<i>GRIA1</i>	rs1461224	галоперидол	немцы
<i>ANKS1B</i>	rs7968606	оланзапин	европейцы
Побочные эффекты нейролептиков			
Метаболический синдром			
<i>C3</i>	rs2277984	клозапин	китайцы
<i>LEP</i>	rs7799039*A/A	клозапин	корейцы
<i>SREBF2</i>	rs2267443*A	клозапин	китайцы
Поздняя дискинезия			
<i>DRD2</i>	rs6275-rs6277	типичные	европейцы, афроамериканцы
<i>DRD3</i>	rs6280*G	типичные	китайцы
<i>HTR2C</i>	rs518147	типичные	китайцы
<i>MnSOD</i>	rs4880*Val	типичные	китайцы
<i>RGS2</i>	rs4606*G	типичные	европейцы, афроамериканцы
<i>PIP5K2A</i>	rs10828317	типичные	европейцы

Ген *DRD3*, в основном, экспрессируется в мезолимбической области головного мозга и ассоциирован с когнитивными, эмоциональными и двигательными функциями. Фармакогенетические исследования гена *DRD3* обосновано высокой аффинностью различных нейролептиков к данному рецептору. Наиболее изученным является полиморфный вариант *Ser9Gly* (rs6280) гена *DRD3*. Так по данным ряда исследований известно об эффективности аллеля *rs6280*G* в отношении позитивной симптоматики. *Vehof* с коллегами установили ассоциацию полиморфного варианта *rs6280* гена *DRD3* с эффективностью оланзапина и рисперидона у европейцев (См. табл. 3). Другими исследователями установлена ассоциация ряда полиморфных вариантов гена *DRD3* с эффективностью терапии шизофрении рисперидоном, клозапином, кветиапином и хлорпромазином у китайцев (См. табл. 3).

Большинство фармакогенетических исследований в европейских популяциях посвящено изучению генов дофаминергической нейротрансмиссии. По мнению ряда исследователей, функциональные полиморфные варианты, вовлеченные в модулирование дофаминергической системы, могут играть важную роль в индивидуальной чувствительности к антипсихотическим препаратам.

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (*COMT*) играет ключевую роль в деградации дофамина. Целый ряд исследований посвящен изучению ассоциации полиморфного локуса *rs4680* гена *COMT* с эффективностью антипсихотиков. Так, проведенный мета-анализ показал ассоциацию аллеля *Met* и гомозиготного по данному аллелю генотипа *Met/Met* с эффективностью атипичных нейролептиков, а типичных нет. В другом исследовании была показана ассоциация полиморфного локуса *rs4680* гена *COMT* с эффективностью в отношении негативной симптоматики и повышением уровня пролактина в плазме крови у китайцев. По двум другим полиморфным вариантам *rs4633* и *rs6267* гена *COMT* ассоциации выявлено не было. Кроме того, была установлена большая эффективность клозапина в отношении негативной симптоматики у носителей генотипа *Val/Val* гена *COMT* у европейцев (См. табл. 3). На сегодняшний день выявлено

недостаточно генетических предикторов эффективности в отношении когнитивной симптоматики. Предыдущие исследования показали, что терапия, направленная на редукцию дефицитарной когнитивной симптоматики, свойственной шизофрении, индуцирует изменения функционирования в префронтальной коре головного мозга и дофаминергической нейротрансмиссии. Обнаружена ассоциация полиморфного варианта *rs4680* гена *COMT* с эффективностью в отношении когнитивной симптоматики у европейцев. Исследовательская группа из Китая установила ассоциацию гаплотипа (*rs1544325-rs5993883-rs6269-rs4818*) гена *COMT* с эффективностью терапии шизофрении риспериδοном, клозапином, кветиапином и хлорпромазином у китайцев.

Гены серотонинергической системы. Серотонинергическая система широко распространена в головном мозге человека, большинство тел нейронов обнаружены в дорсальном и медианном шве и соседних ядрах нижнего ствола мозга, с проекцией на гиппокамп, миндалины, гипоталамус, таламус, неокортекс и регион базальных ганглиев, таким образом, что большинство структур головного мозга получают серотонинергическую иннервацию. Известные функции данных регионов, указывают на вовлеченность *5-HTT* в психические заболевания, а также когнитивные расстройства и двигательные нарушения. Предполагают, что серотонин может играть большую роль в аспекте действия нейрорептиков. Существуют сомнения относительно того, что главным механизмом, лежащим в основе действия антипсихотиков в лечении шизофрении, является антагонизм к дофаминовым рецепторам, хотя бесспорно данный механизм очень эффективен в отношении психотической симптоматики. Однако, с момента прихода атипичных нейрорептиков подобно клозапину и риспериδοну, обладающих высокой аффинностью к рецепторам серотонина, ученые стали интенсивно изучать роль генов системы серотонина. Антипсихотические препараты второго поколения (атипичные) проявляют сродство к рецепторам серотонина. Показана взаимосвязь полиморфных вариантов генов рецепторов серо-

тонина (5-HT) типа 2A, 2C и 6 (*HTR2A*, *HTR2C*, и *HTR6*, соответственно) с ответом на атипичные антипсихотики.

Рецепторы серотонина рассматривают как перспективную мишень для разработки новейших мультирецепторных или отдельно-рецепторных (селективных) антипсихотиков для редукции когнитивных нарушений и негативной симптоматики. Одним из таких рецепторов является рецептор серотонина *5HTR2A*. В исследовании на крысах, как на фармакологических моделях шизофрении, и принимавших антагонист *NMDA* рецептора кетамин, была исследована эффективность *HTR2A* антагониста (*SB-699551*) в отношении когнитивной и негативной симптоматики с помощью тестов социального взаимодействия (*ASST*) и социального выбора (*NORT*). Результаты данного эксперимента показали эффективность *SB-699551* в отношении когнитивной и негативной симптоматики, вызванной кетамином. Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют доклиническую эффективность *HTR2A* блокаторов в отношении когнитивной и негативной симптоматики при шизофрении.

Результаты исследования группы ученых продемонстрировали ассоциацию полиморфного локуса *rs7330461* гена *HTR2A* эффективностью в отношении позитивной и негативной симптоматики у европейцев при приеме новейшего нейрорептика — помаглуматада метионила, являющегося агонистом метаботропных рецепторов глутамата типа 2/3 (*MGluR2/3*). В исследовании *in vitro* показано, что несинонимичные нуклеотидные замены в кодирующей области гена *HTR2A* влияют на связывающую способность рецептора при приеме кветиапина. Так, обнаружена ассоциация аллеля *rs6314*T* гена *HTR2A* с редукцией негативной симптоматики у европейцев. В других работах показано, что аллель *rs6311*G* гена *5HTR2A* ассоциируется с эффективностью терапии клозапином. Обнаружена ассоциация аллеля *rs6314*T* со снижением уровня пролактина при приеме оланзапина. Ранее была показана ассоциация ОНП *rs6313* и *rs6314* гена *HTR2A* с эффективностью клозапина. А также ассоциация генотипов *rs6313*T/T* и *rs6313*T/C* с эффективностью рисперидона у корейцев

(См. табл. 3). Генотип *rs6313*T/T* явился фармакогенетическим маркером эффективности оланзапина в отношении позитивной симптоматики у европейцев (См. табл. 3).

Ряд исследований посвящен изучению ассоциации полиморфных локусов генов других подтипов рецепторов серотонина с эффективностью нейролептиков (см. табл. 3). Так, была установлена ассоциация *ОНП* в промоторной области *rs6295 (-1019C/G)* гена *5HTR1A* с эффективностью нейролептиков у итальянцев; аллеля *rs6295*G* с низкой эффективностью типичных нейролептиков в отношении негативной симптоматики у больных с первым эпизодом шизофрении; генотипа *rs6295*C/C* гена *5HT1A* с эффективностью рисперидона в отношении негативной симптоматики у азиатов. Ассоциация *ОНП T267C* гена *HTR6* с положительным влиянием на позитивную симптоматику рисперидона. Эффективность клозапина ассоциирована с аллелями *rs1062613*T* и *rs2276302*G* гена *HTR3A* у индусов. Было показано, что метилирование сайтов связывания транскрипционных факторов гена *HTR1A* коррелирует с развитием негативной симптоматики у китайцев.

TPH1 является главным ферментом регуляции синтеза серотонина и широко экспрессируется в головном мозге млекопитающих в период его развития и поэтому может модулировать нейротрофический эффект серотонина на данном этапе. Известно только, что наблюдается достоверно более высокая частота генотипа *rs1799913*A/A* гена *TPH1* в группе женщин, не респондеров, по сравнению с респондерами и здоровыми индивидами мужского и женского пола из финской популяции.

Гены глутаматергической системы. Дисфункция глутаматергической системы рассматривается в качестве основной причины развития шизофрении и психических заболеваний. Несмотря на то, что вовлеченность глутаматергических рецепторов в эффективность доступных в настоящее время нейролептиков не до конца ясна, результаты ряда исследований показывают, что мутации генах в глутаматергической системы могут вносить существенный вклад в эф-

фективность антипсихотической терапии. Некоторые гены, ранее ассоциированные с психическими расстройствами, также были связаны с резистентностью к терапии, включая такие гены как *BDNF*, *COMT*, *RELN*, *SLC6A2*. Два других гена *CCL2* и *FRBP5* показали ассоциацию с неполным ответом и низкой эффективностью клозапина.

Большое количество атипичных нейролептиков напрямую или опосредованно воздействуют на глутаматергическую систему, что является частью механизма их действия, направленного на эффективность в отношении когнитивной и негативной симптоматики при шизофрении. Благодаря сложной природе глутаматергической нейротрансмиссии в головном мозге, включая взаимодействия с дофаминергической и другими нейротрансмиттерными путями, полиморфные варианты генов глутаматергической системы вероятно могут играть роль в вариативности клинической картины и чувствительности к антипсихотическим препаратам.

Данные литературы свидетельствуют о ключевой роли генов глутаматергической системы в ответе на антипсихотическую терапию. Однако, молекулярные основы данного механизма остаются не выясненными. Исследование Кауг с соавторами показало, что полиморфные варианты генов *GRM3* и *PI4KA* могут модулировать чувствительность к нейролептикам. Известно, что ген *PI4KA* вовлечен в биосинтез фосфоинозитол–4,5–бисфосфата, регулирующего экзоцитозное слияние синаптических везикул глутамата и дофамина с плазматической мембраной и регулирует длительность сигнальной трансдукции трансмембранными рецепторами *GPCR*. Ген *GRM3* регулирует трансмиссию глутамата и дофамина. Так, был показан синергичный эффект взаимодействия между генами *PI4KA* (*rs165854*) и *GRM3* (*rs1468412*) и неполным ответом на монотерапию атипичными антипсихотиками у больных шизофренией индусов с низкой тяжестью заболевания. Значимость глутаматергической системы в модуляции эффектов галоперидола, в том числе и двигательных нарушений, была продемонстрирована в одном из исследований.

Результаты фармакогенетических исследований демонстрируют ассоциацию *rs724226* гена *GRM3* с эффективностью рисперидона у афроамериканцев и европейцев (см. табл. 3). Более того, исследования *post mortem* показали снижение димерной формы рецептора *GRM3* у больных шизофренией, что еще раз подчеркивает нарушение глутаматергической нейротрансмиссии при шизофрении. Доклинические исследования, иллюстрирующие очевидность антипсихотической эффективности агонистов *mGlu2/3* в ходе рандомизированных клинических исследований у больных шизофренией, еще больше доказывают роль *GRM3* в этиопатогенезе и чувствительности к антипсихотикам.

Известно, что ген *GRM3* кодирует метаботропный рецептор глутамата 3 типа (*mGluR3*), продукт которого модулирует сигнал через *NMDA* рецепторы таким образом, что может реверсировать гипофункцию *NMDA* рецепторов, что возможно лежит в основе когнитивных нарушений и негативной симптоматики при шизофрении. Преклинические исследования указывают на то, что фармакологически измененный *mGluR3* может реверсировать поведенческие эффекты дофаминовой дисрегуляции на моделях грызунов, что также может приводить к домен-специфичным когнитивным эффектам. Несмотря на это, исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфных локусов гена *GRM3* с эффективностью нейролептиков у больных шизофренией единичны и неоднозначны.

Так, результаты ряда исследований свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта *rs274622* и тесно сцепленного с ним *rs724226* с эффективностью оланзапина и рисперидона в отношении негативной и позитивной симптоматики у афроамериканцев и европейцев. Позднее была обнаружена ассоциация полиморфных маркеров *rs6465084* и *rs274622* гена *GRM3* с эффективностью рисперидона у европейцев, афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов. У данных больных также было обнаружено ухудшение пространственной памяти после проведенной антипсихотической терапии, ассоциированное с полиморфным локусом *rs1468412* гена *GRM3*. При изучении других полиморф-

ных вариантов, группой исследователей выявлена ассоциация генотипов *rs1989796**C/C и *rs1476455**C/C с низкой эффективностью нейролептиков в отношении негативной симптоматики. В ходе полногеномного анализа ассоциации, было установлено, что генотип *rs2133450**C/C гена *GRM7* является предиктором плохого ответа на атипичный нейролептик рисперидон у европейцев (см. табл. 2).

В европейских популяциях была установлена ассоциация полиморфных локусов *rs2069062* и *rs2014195* гена *GRM7*, *rs9307122* и *rs1875705* гена *GRID2* с эффективностью рисперидона и в ходе другого полногеномного исследования. Что еще раз подтверждает роль полиморфных вариантов генов глутаматергической системы в ответе на нейролептики.

Фармакогенетические исследования полиморфных вариантов *GRIN2B* гена единичны и неоднозначны. Эффективность клозапина ассоциирована с ОНП *rs7301328* и *rs1806201* гена *GRIN2B* у китайцев (см. табл. 3).

При исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих ряд субъединиц глутаматных AMPA рецепторов *GRIA1*, *GRIA2*, *GRIA4* с эффективностью типичных и атипичных нейролептиков у итальянцев, была показана ассоциация генотипа *rs3813296**T/T гена *GRIA2* с низкой эффективностью нейролептиков в отношении негативной симптоматики. Была выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs2513265* гена *GRIA4* с эффективностью антипсихотиков в индо-европейской и дравидской популяциях, населяющих Индию. Обнаружена ассоциация ОНП *rs9643483*, *rs2513265* гена *GRIA4* с эффективностью атипичного нейролептика илоперидона у афроамериканцев (см. табл. 3). Ассоциация ОНП *rs1461224* гена *GRIA1* с эффективностью галоперидола в отношении позитивной симптоматики была установлена у немцев (См. табл. 3).

Повышенный уровень глутамата был обнаружен в сыворотке у больных шизофренией, при приеме клозапина, по сравнению с больными, принимающими типичные нейролептики.

Развитие обсессивно-компульсивной симптоматики при приеме клозапина ассоциировано с *ОНП* *rs1556995* и *rs1417182* гена *GRIK2* у итальянцев.

Гены системы сигнальной трансдукции. По мнению ряда исследователей, гены системы сигнальной трансдукции являются мишенью для нейролептиков. Как известно, гуанидинтрифосфат-связывающие белки передают информацию от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам. G-белки экспрессируются во всех клетках человека и вовлечены в различные пути сигнальной трансдукции, благодаря чему вовлечены в различные физиологические и патофизиологические процессы.

В рамках проекта CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), проведенного с участием 678 больных шизофренией, из которых 29% были африканского происхождения, 59% европейского и 12% азиатского, было установлено, что *ОНП* *rs2661319* и *rs2842030* гена регулирующего сигнальную активность G белка *RGS4* ассоциировались эффективностью нейролептиков.

Исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфных локусов гена *RGS2* с эффективностью нейролептиков, единичны. Было установлено, что полиморфные варианты гена *RGS2* могут модулировать индивидуальную чувствительность к нейролептикам, поскольку регуляторы сигнальной активности G белка играют главную роль в сигнальной активности рецептора дофамина.

Исследование ассоциации 6789 полиморфных локусов с ответом на терапию нейролептиками в рамках программы CATIE выявило ассоциацию 20 генов с эффективностью в отношении позитивной и негативной симптоматики при использовании ряда атипичных нейролептиков. В результате этого исследования также было обнаружено, что 18 генов были ассоциированы с шизофренией и другими нейропсихическими заболеваниями. Так, ген *CSMD1* ассоциирован с шизофренией по данным полногеномного анализа ассоциаций.

В результате проведенного полногеномного анализа ассоциации для идентификации генетических маркеров эффективности терапии антипсихоти-

ками с участием 738 больных шизофренией, принимавших участие в исследовании *CATIE*, была получена ассоциация двух ОНП, локализованных в хромосомной области 4p15: *rs17390445* ($p=9,82E-08$) и *rs1172219* ($p=5,38E-07$) с эффективностью zipразидона в отношении позитивной симптоматики, а также трех ОНП генов *ANKS1B* (12q23.1), *CNTNAP5* (2q14.3), *TRPM1* (15q13.3). Известно, что ген, кодирующий анкириновый повтор и альфа домен содержащий белок 1В *ANKS1B*, участвует в тирозинкиназном сигнальном пути, экспрессируется в головном мозге человека. Результаты исследования *McClay* с соавторами показали, что ОНП *rs7968606* гена *ANKS1B* ассоциирован с эффективностью оланзапина в отношении негативной симптоматики у больных шизофренией ($p=3,2E-07$). Кроме того, данная исследовательская группа показала ассоциацию ОНП *rs17727261* (*Ser-452-Leu*) гена, кодирующего трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок-5 *CNTNAP5*, принадлежащий семейству нейрексинов, функцией которых является клеточная адгезия ($p=5,41E-07$) и *rs17815774* (*Met-605-Val*) гена *TRPM1*, кодирующего преходящий рецептор потенциал-зависимого катионного канала, подсемейства М1, член 1 ($p=3,30E-06$) с эффективностью рисперидона в отношении негативной симптоматики (см. табл. 3).

Гены иммунной системы. Известно о существовании иммунновоспалительных нарушений при шизофрении, включая вариации уровня цитокинов. Результаты одного из исследований выявили особый цитокиновый профиль у больных с первым эпизодом шизофрении, показав иммуннорегуляторный эффект рисперидона, который был выражен в подавлении моноцитов и Т-клеток.

Сообщается о влиянии антипсихотиков первого и второго поколения на уровень цитокинов или их рецепторов. Была обнаружена ассоциация нескольких полиморфных локусов генов системы цитокинов с шизофренией. Установлена ассоциации генотипа *IL-1RN*2/2 VNTR*—локуса гена антагониста рецептора интерлейкин–1 (*IL-1RN*) с эффективностью нейролептиков в отношении негативной симптоматики. *Kalmady* с соавторами впервые была установлена

ассоциация ОНП *rs1800795* гена *IL-6* с уменьшением объема гиппокампа у больных шизофренией, ранее не принимавших нейролептики.

По данным литературы, резистентная к терапии шизофрения встречается у 20-40% больных, в основе которой также лежат генетические факторы. Клозапин по-прежнему считают золотым стандартом в лечении резистентной к терапии шизофрении. Несмотря на это, до 40% больных не адекватно отвечают на терапию данным препаратом. Идентификация потенциальных предикторов клинического ответа на нейролептики второго поколения представляет собой важную задачу фармакотерапии.

Было обнаружено, что больным с генотипом *HTR3A*Т/Т* гена *HTR3A* необходима повышенная доза нейролептиков по сравнению с индивидами, несущими другие генотипы. Было выявлено, что у больных шизофренией частоты генотипов *rs6313*С/С (Т102С)* гена *HTR2A* и *rs2270641*А/А (А779С)* гена *TPH1* встречались статистически значимо выше среди не респондеров, по сравнению с респондерами и здоровыми индивидами. Сообщается об ассоциации ОНП *rs11030104*, *rs10501087*, *rs6265* гена мозгового нейротрофического фактора *BDNF* с развитием резистентной к терапии шизофрении у европейцев.

Гены нейронального развития. Нейрексыны являются молекулами нейрональной клеточной адгезии, взаимодействующие с постсинаптическими нейролигинами для формирования межсинаптического комплекса, необходимого для синаптической спецификации и достаточной нейротрансмиссии. Так, была получена ассоциация ОНП *rs1246755* гена *NRXN1* с эффективностью клозапина у европейцев. Была выявлена ассоциация полиморфных локусов *rs13250975* гена нейрегулина *NRG1* и *rs1544938* гена аденилатциклазы *ADCY2* с эффективностью антипсихотиков в индо-европейской и дравидской популяциях, населяющих Индию. Полногеномное исследование показало, аллель *rs7968606*Т* гена *ANKS1B*, участвующего в нейрональном развитии, является маркером эффективности терапии амисульпридом у корейцев. Этим же исследователям удалось показать роль ОНП *rs8636* гена синаптосомного белка *SNAP25* в ответе на амисульприд у корейцев, а Spellmann с соавторами на роль

OHPI rs11078918 rs12453682 гена фактора нейрогенной дифференцировки 2 *NEUROD2* в ответе на ряд атипичных нейролептиков.

Транскриптомные и протеомные исследования. Технически более сложное изучение уровней экспрессии генов и белков может намного точнее иллюстрировать взаимодействие гена с окружающей средой. В последнее десятилетие наблюдается всплеск транскриптомных и протеомных исследований, которые могут предоставить полезные биомаркеры ответа на антипсихотики и раскрыть механизм их действия. Количество транскриптомных исследований больных, принимающих антипсихотические препараты, относительно невелико, несмотря на многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo*. Несмотря на то, что транскриптомные исследования на клетках периферической крови не могут в точности отражать экспрессию головного мозга, многообещающее исследование показало, что базальная экспрессия 4 генов (*HMOX1*, *SLC9A3*, *SLC22A16*, и *LOC284581*) может использоваться для предсказания ответа на нейролептики. Кроме того, экспрессия гена *ADAMTS*, непосредственно связанного с дофаминергическим сигнальным путем, подавляется у лиц, отвечающих на терапию антипсихотиками. По данным одно из последних исследований, выявлена панель белков, которые потенциально могут быть использованы для прогнозирования ответа на рисперидон и оланзапин. Анализ обогащения выявил различия в экспрессии белков, вовлеченных в функционирование иммунной системы у респондеров и нереспондеров. В случае подтверждения полученных данных, точные прогнозы ответа на антипсихотики, можно будет получать с помощью транскриптомных и протеомных методов.

Эпигенетические исследования. Многие лекарства могут подавлять или усиливать экспрессию генов на молекулярном уровне, что, в свою очередь, модулирует соответствующий синтез и функцию белка. Эпигенетика — это исследование того, как факторы окружающей среды (например, лекарственная терапия) могут потенциально изменять экспрессию генов и функции белков без изменения последовательности ДНК. Среди многих известных механизмов эпигенетической модификации, таких как модификация гистонов путем ацети-

лирования или фосфорилирования, метилирование ДНК (метилирование промоторов) является наиболее хорошо изученным. Эпигенетические открытия могут пролить свет на молекулярные пути реакции на лекарства. Например, клозапин может увеличивать ГАМКергическую активность за счет увеличения метилирования гистона H3K4 в промоторе гена *GAD64*. В модели на крысах оланзапин вызывал изменения профиля метилирования многих генов дофаминергической системы, включая *DRD1*, *DRD2*, *DRD5*, и *COMT* в головном мозге, и большинство генов показали повышение уровня метилирования в промоторных областях, что свидетельствует о функциональном потенциале подавления транскрипции этих генов. Кроме того, разные антипсихотические препараты могут по-разному влиять на метилирование ДНК. Одно исследование показало, что клозапин и сульпирид, но не галоперидол или оланзапин, индуцировали деметилирование промоторных областей в генах *рилина* и *GAD67* в кортикальных и стриатных областях головного мозга у мышей. Эти доклинические данные предполагают, что эпигенетические факторы, включая метилирование ДНК, могут играть важную роль в механизмах действия антипсихотических препаратов.

Вопросы для самоконтроля:

1. В каком качестве антипсихотики взаимодействуют с нейротрансмиттерными системами головного мозга?
2. Гены каких нейротрансмиттерных систем могут играть важную роль в индивидуальной чувствительности к антипсихотическим препаратам?
3. Какие рецепторы дофамина являются в терапии антипсихотиками?
4. Почему с приходом антипсихотиков второго поколения ученые стали проводить молекулярно-генетические исследования рецепторов серотонина?
5. Какова роль глутаматергической системы в чувствительности к антипсихотикам?
6. Почему ученые изучают ассоциацию генов сигнальной трансдукции с эффективностью антипсихотиков?

7. В связи с чем проводятся фармакодинамические генетические исследования генов иммунной системы?

8. Влияют ли типичные и атипичные антипсихотики на цитокиновый профиль?

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Одним из важных направлений фармакогенетики является изучение биологии генов, кодирующих белки, импортирующие нутриенты и экспортирующие токсические вещества через клеточные мембраны, поскольку известно об их способности влиять на различия в биодоступности препаратов. Из литературных данных известно о существовании двух главных семейств мембранных переносчиков: *SLC* (переносчики нейротрансмиттеров, нутриентов, тяжелых металлов в клетки) и *ABC* (аденозин триптофан — связывающая кассета) переносчики. Основной функцией переносчиков является транспорт таких веществ как аминокислоты, белки, ионы, сахара, токсины, липиды и лекарственные вещества. Имеются данные, подтверждающие вовлеченность переносчиков в патогенез некоторых заболеваний человека, включая заболевания иммунной системы. Так, переносчик Р-гликопротеина, кодируется геном *ABCB1* (*MDR1*) (*7q21.1*) и влияет на концентрацию нейролептиков в ЦНС, перекачивая их в головной мозг через ГЭБ и обратно в плазму. Результаты исследований *Zheng* с коллегами о влиянии *ОНП* гена *ABCB5* на восприимчивость к развитию злокачественного нейролептического синдрома (*ЗНС*) у мышей и человека объясняют межиндивидуальные различия в предрасположенности к вызванной антипсихотиками нейротоксикозам. Ранее было показано, что аллели *rs7787082*G* и *rs10248420*A* гена *ABCB1* являются генетическими маркерами плохого ответа на нейролептики.

В последние годы проведен ряд исследований, направленных на изучение генетических полиморфных вариантов генов ферментов метаболизирующих антипсихотики.

Удалось установить ассоциацию гаплотипа *rs2285162-rs2285167* гена *SULT4A1*, кодирующего белок семейства сульфотрансфераз, участвующих в метаболизме нейротрансмиттеров, с эффективностью оланзапина у европейцев.

Цитохром *P450* основное семейство ферментов фазы I, участвуют в метаболизме более 85% лекарственных средств. Изоформы ферментов *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP3A4* являются основными путями метаболизма используемых в настоящее время антипсихотических препаратов и имеют высокий уровень генетического полиморфизма, характеризующегося различными фенотипическими профилями или метаболическим фенотипом.

Выделяют:

- медленных метаболизаторов (*PM*) — индивиды, гомозиготные по двум неактивным аллелям;
- быстрых метаболизаторов (*EM*) — носителей двух функциональных аллелей;
- ультрабыстрых метаболизаторов (*UM*) — индивидов, несущих два и более функциональных аллеля;
- промежуточных (*IM*) — гомозигот по дефектным аллелям или гетерозигот по дефектному или неактивному аллелю (Рис. 3).

Следует напомнить, что наличие активного аллеля А в гене Х будет приводить к синтезу активного полноценного фермента (белка). Напротив, наличие неактивного, дефектного аллеля С в гене Х приведет к синтезу менее активного фермента (Рис. 3). Полиморфным локусом, или однонуклеотидным полиморфным вариантом (*ОНП*), является участок гена, где выявляется различие между индивидами в один нуклеотид (одна буква генетического кода). Человек может получить одинаковые аллели одного гена от обоих родителей А/А (гомозиготный вариант), или разные аллели: аллель А — от одного родителя, а аллель С от другого А/С (гетерозиготный вариант).

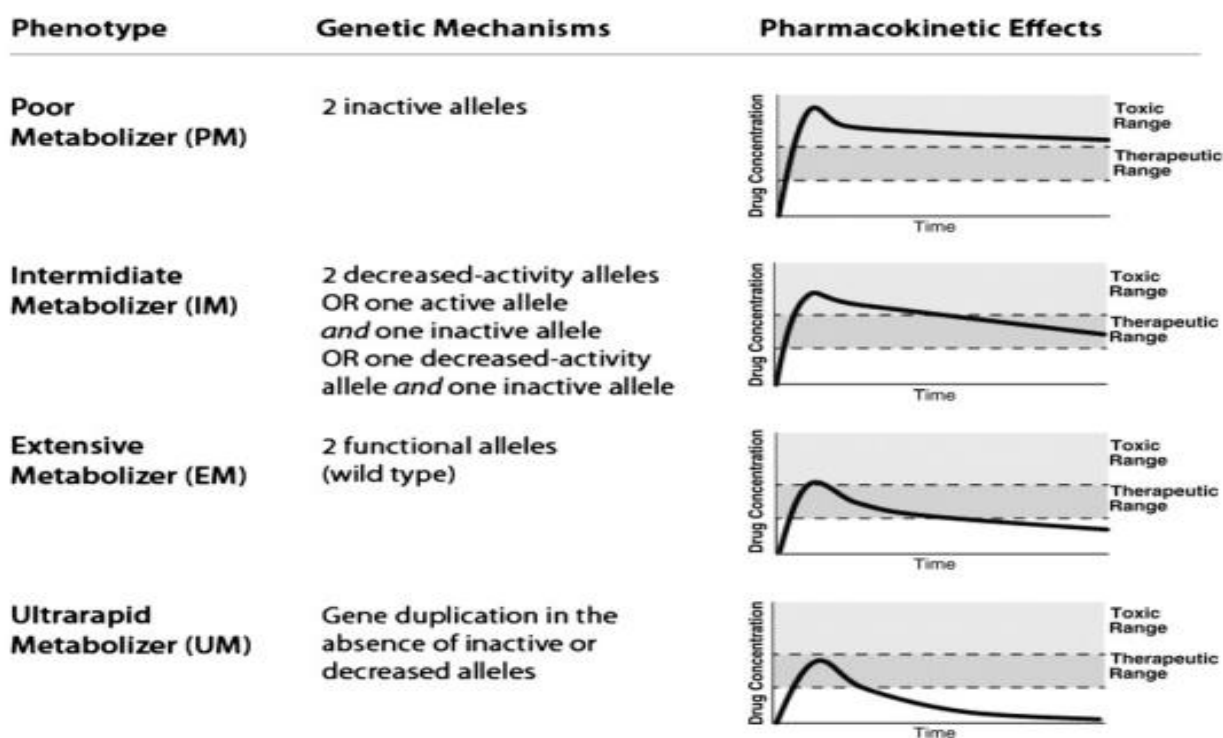


Рис. 3. Соответствие метаболического фенотипа, генотипическому профилю и фармакокинетическому эффекту (van der Weide et al., 2005)

Фармакогенетические исследования предоставили доказательства важности функциональных полиморфизмов генов ферментов системы цитохрома *P450* в терапии психических заболеваний, связывая их с вариабельностью ответа на терапию (Рис. 4). Таблица 4 обобщает наиболее важные фармакогенетические данные, касающиеся метаболизма и доступности антипсихотических препаратов, полученные за последние пять лет. Полиморфные варианты гена *CYP1A1* ассоциируются с более высокими концентрациями в сыворотке и лучшим ответом на оланзапин. Обнаружена взаимосвязь функциональных вариантов в генах *CYP1A2* и *CYP2D6* с развитием поздней дискинезии (ПД). Как было известно ранее, фермент *CYP2D6* имеет решающее значение для эффективности и побочных эффектов нейролептиков.

Недавние исследования показали более высокую частоту перехода с рисперидона на другой антипсихотик при назначении пациентам — *PM* или *UM* метаболитаторам по *CYP2D6*. Дети с низким или средним уровнем метаболизма *CYP2D6* имеют более высокий риск побочных эффектов при использовании

рисперидона. Другие побочные эффекты, такие как гиперпролактинемия, наблюдались у больных шизофренией, несущих функциональные полиморфные варианты гена *CYP2D6*.

Таблица 4

Наиболее важные результаты фармакогенетических исследований, касающихся метаболизма и доступности антипсихотических препаратов за последние пять лет

Ген	Ассоциация	Размер выборки
<i>CYP1A1</i>	Ряд ОНП – сонливость и неврологическая симптоматика при приеме кветиапина носители аллелей <i>*1D</i> и <i>*1F</i> показали лучший ответ.	79 98
<i>CYP1A2</i>	<i>rs762551*С</i> – развитие ПД у курильщиков <i>*1F</i> – развитие ПД <i>*4/4</i> – развитие ПД РМ и UM – чаще переходили на другие АП У детей РМ или IM – более высокий риск развития НПП при приеме рисперидона.	319 353 353 2632 257
<i>CYP2D6</i>	<i>*3; *4; *5; *6; *1XN</i> – с более длительным нахождением в стационаре <i>*3; *4</i> – высокий риск НПП у детей <i>rs3892097</i> – гиперпролактинемия	226 81 128
<i>CYP2C9</i>	Ряд ОНП – сонливость после приема кветиапина <i>*2</i> – высокий риск развития метаболического синдрома при приеме клозапина; лучший ответ	79 60
<i>CYP2C19</i>	<i>*17</i> – протективный к метаболическому синдрому при приеме клозапина; лучший ответ	137
<i>UGT1A4</i>	<i>G*rs2011425</i> – понижен риск НПП при приеме оланзапина <i>rs10808071</i> – удлинение интервала QT	91 77
<i>ABCB1</i>	<i>T*rs1045642</i> – значительное увеличение ИМТ при приеме клозапина	137
<i>ABCC1</i>	<i>A*rs212090</i> – увеличение ИМТ при приеме клозапина	137

Обнаружена корреляция длительности пребывания в стационаре с метаболической активностью *CYP2D6*, которая была более у РМ и UM метаболизаторов. Кроме того, функциональные аномалии фермента *CYP2D6* наблюдались

у 50% резистентных к терапии детей с тяжелыми психическими расстройствами. Аллель *CYP2C19*17*, ассоциированный со сверхбыстрым метаболизмом *UM*, может обеспечивать защиту от метаболических осложнений при приеме клозапина и давать лучшие клинические результаты. С другой стороны, наличие аллеля *CYP2C19*2*, связанного с низкой скоростью метаболизма, может повышать риск метаболического синдрома у пациентов, получавших клозапин. Появляется все больше свидетельств вклада генетических вариантов ферментов фазы II в антипсихотический ответ. Недавнее исследование показало ассоциацию полиморфизма *rs2011425* гена *UGT1A4* с переносимостью оланзапина. У больных, несущих аллель *rs2011425-G* выявляли меньше побочных эффектов и дисфункции нервной системы при лечении данным препаратом. Генетические варианты в генах-переносчиках, регулирующих доступность ЛС в головном мозге, также могут играть важную роль в модуляции антипсихотического ответа. Обнаружена взаимосвязь полиморфизмов в генах *ABCB1* и *ABCC1* и значительной прибавкой веса после терапии клозапином, причем в большей степени у мужчин. А полиморфный вариант *rs10808071* гена *ABCB1* связан с удлинением интервала *QTc* во время терапии антипсихотиками. Наконец, наблюдалась тенденция к ассоциации между полиморфизмом гена *ABCB1* и развитием агранулоцитоза, индуцированный клозапином. Таким образом, генетические варианты генов, контролирующих доступность лекарств, неразрывно связаны с эффективностью и переносимостью антипсихотических препаратов. Следует отметить, что генетические ассоциации с побочными эффектами, индуцированными антипсихотиками, имеют тенденцию к большей значимости, чем ассоциации с уровнем ответа, что предполагает более высокую клиническую ценность как предикторов нежелательных побочных реакций. Наконец, целый ряд описаний клинических случаев иллюстрируют клиническую полезность использования фармакогенетической информации по генам *CYP* и другим генам, участвующих в фармакокинетических процессах для улучшения ответа на терапию антипсихотиками.

	АПГ	АВГ
Метаболизм	CYP2D6 ● Chlorpromazine ● Fluphenazine ● Haloperidol ● Perphenazine ● Thioridazine CYP3A4 ● Haloperidol ● Loxapine ● Pimozide CYP1A2 ● Chlorpromazine ● Loxapine ● Perphenazine ● Thioridazine ● Thiothixene ● Trifluoperazine	CYP2D6 ● Aripiprazole ○ Clozapine ● Iloperidone ○ Olanzapine ● Risperidone CYP3A4 ● Aripiprazole ● Clozapine ● Iloperidone ○ Lurasidone ○ Quetiapine ● Risperidone ● Ziprasidone CYP1A2 ● Clozapine ● Olanzapine
	Основной путь метаболизма Альтернативный путь метаболизма	

Рис.4. Цитохромы P450 вовлечены в метаболизм антипсихотиков (Pouget et al., 2014)

Данные одного из фармакогенетических исследований свидетельствуют о возможном использовании *ОНП* гена *CYP2D6* в качестве биологического маркера назначения оптимальных доз препаратов у европейцев. Известно, что 7% европейцев и 1% азиатов являются медленными метаболизаторами по цитохрому *CYP2D6*. Частота мутантного аллеля *CYP2D6*10* гена *CYP2D6*, приводящая к снижению активности *CYP2D6*, составляет 40% у азиатов. Так, у индивидов, несущих мутантный аллель *CYP2D6*10*, была выявлена более высокая концентрация галоперидола и арипипразола в плазме, по сравнению с остальными. Ассоциация функционального полиморфного локуса *rs680055* гена *CYP3A43* с эффективностью оланзапина была выявлена у европейцев. Кроме этого показан вклад *ОНП* гена *CYP2D6* на фармакокинетику рисперидона у ев-

ропейцев. Было установлено, что *ОНП* гена *CYP2D6* играют важную роль в контроле стационарной концентрации в плазме крови арипипразола у азиатов. Данные фармакогенетического исследования свидетельствуют об ассоциации генотипа *rs2470890*T/T* (-1545C/T) гена *CYP1A2* с развитием тяжелых побочных эффектов при приеме клозапина у финнов. Для обнаружения генетических предикторов оптимальной дозы антипсихотиков в европейских популяциях был проведен полногеномный анализ, показавший ассоциацию ряда полиморфных локусов: *rs4470690*, *rs79323383*, находящихся в межгенном пространстве в области *14q24.3* и *rs981975* гена *RGS6*, ассоциированных с различными вариантами дозировки препаратов, однако, ни один из них не достиг полногеномного уровня значимости.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) для антипсихотиков — это корректировка доз в зависимости от концентрации в плазме. В настоящее время он рекомендован для большого количества лекарственных препаратов, а в недавних международных руководствах прописаны принципы его использования. Уровни доказательности определены для всех действующих веществ антипсихотиков в соответствии с имеющимися в литературе данными о взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики и влиянии на терапию. Терапевтический лекарственный мониторинг «настоятельно рекомендуется» для клозапина, оланзапина), для которых эффективность *ТЛМ* была показана в исследованиях контрольных групп. Для других молекул (арипипразола, кветиапина и т. д.) *ТЛМ* «рекомендуется».

Таким образом, при таком высоком уровне доказательности, проведение *ТЛМ* рекомендовано на ранней стадии, до начала лечения для оптимизации и повышения эффективности терапии.

Для других препаратов терапевтический лекарственный мониторинг считается «полезным» или «потенциально полезным» и ограничивается конкретными клиническими состояниями (локсапин): плохой клинический ответ или возникновение нежелательных побочных реакций для стандартных доз, подозрение на несоблюдение, рецидив и так далее.

Ось микробиом–кишечник–мозг: роль в развитии шизофрении и увеличения массы тела, вызванное антипсихотиками. Микробиом кишечника — это совокупность микроорганизмов, функционирующих в симбиотических отношениях внутри кишечника хозяина. Микробиом кишечника начинает свое развитие с другими системами организма от момента рождения и является важным фактором здоровья. Ряд исследований показал вовлеченность микробиома в метаболические процессы, пищеварение и иммунный ответ, а согласно недавним исследованиям, показано его влияние на ЦНС, посредством оси микробиом-кишечник-мозг. Таким образом, область исследований микробиома кишечника расширилась до психиатрии, нейробиологии и биологии поведения. В ходе нескольких доклинических и клинических исследований был изучен состав микробиома кишечника у индивидов с чертами агрессии, тревоги, у больных с расстройствами депрессивного спектра и шизофрении, аутизма. Кроме того, имеется предположение, что психотропные препараты могут взаимодействовать с микробиомом кишечника и влиять на эффективность терапии и развитие побочных реакций.

Механизм взаимодействия микробиома кишечника и ЦНС. В основе данного механизма лежит взаимодействие микробиома кишечника хозяина, его иммунной, нейроэндокринной системами и нервными путями. Например, микробиота кишечного тракта может модулировать иммунный ответ на поверхности слизистой оболочки кишечного тракта при инфекции, воспалении и аутоиммунных состояниях. Кроме того, микробиота кишечника может влиять на созревание, морфологию и иммунную функцию микроглии, что подтверждено результатами ряда исследований, выявивших дисфункцию глиальных клеток у стерильных мышей и мышей, принимающих антибиотики.

Результаты целого ряда исследований продемонстрировали ассоциацию воспаления и дисрегуляции иммунной системы с развитием некоторых психических заболеваний, что позволяет предположить, что кишечная микробиота модулирует развитие психических заболеваний, посредством данных патогенетических путей. Кишечная микробиота также может влиять на поведение, нейропсихические заболевания путем прямого взаимодействия с эндокринной и

центральной нервной системой. Например, несколько видов бактерий, обнаруженных в микробиоме кишечника способны синтезировать и выпускать ряд нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, которые могут воздействовать на кишечно-эндокринные клетки. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут продуцировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК); *Escheridia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* – норадреналин, *Candida*, *Streptococcus* и *Escheridia* могут продуцировать серотонин. Данные нейротрансмиттеры могут стимулировать кишечные клетки, которые в свою очередь модулируют энтеральную нервную систему. Установлено, что помимо нейротрансмиттеров, микробиота способна продуцировать производить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), включая масляную, уксусную, пропионовую кислоты и молочную кислоту в результате ферментации полисахаридов. Эти микробные метаболиты взаимодействуют с рецепторами, связанными с G-белком, на эпителиальных клетках кишечника (*Gpr41*, *Gpr43*) и симпатическими ганглиозными сплетениями (*Gpr41*). КЦЖК могут поступать в большой круг кровообращения и проникать через гематоэнцефалический барьер, непосредственно воздействуя на ЦНС. Таким образом, данные патогенетические механизмы позволяют микробиоте кишечника прямо или опосредованно воздействовать на ЦНС, что может влиять на биологию поведения или приводить к развитию психических заболеваний.

Кишечная микробиота и шизофрения. Исследования на мышах продемонстрировали, что кишечная микробиота может модулировать социальное поведение и когнитии, признаки, нарушенные при шизофрении. В частности, при оценке стерильных мышей с помощью трёхкамерного теста на общительность, у них были обнаружены значительные социальные нарушения, указывающие на отсутствие предпочтения проведения времени в камере с другой мышью, по сравнению с пустой камерой. Социальное избегание может иметь обратимый характер при колонизации изначально стерильных мышей, в то время как когнитивные нарушения показали необратимость, несмотря на колонизацию кишечника бактериями.

Развитие шизофрении связано с дисрегуляцией воспалительных процессов, а микробиом кишечника может модулировать иммунные процессы, таким

образом, по предположению, ось микробиом-кишечник-мозг может влиять на развитие шизофрении посредством иммунологических механизмов. В ходе одного из исследований была изучена связь маркеров бактериальной транслокации с развитием шизофрении. Исследования такого рода, могут пролить свет на существование ассоциации микробиома кишечника и кишечной проницаемостью и развитие шизофрении. Данными учеными был обнаружен более высокий уровень воспалительного маркера *CD14* у пациентов шизофренией по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о том, что бактериальная транслокация из кишечника может быть активирована у больных шизофренией.

Влияние антипсихотических препаратов на микробиом кишечника.

Как и антибиотики, многие препараты, включая антипсихотики, влияют на состав микробиоты кишечника, убивая одни бактерии и сохраняя другие. У первого разработанного антипсихотического препарата хлорпромазина были обнаружены свойства антибиотика (Рис. 5).

При тестировании 61 штамма бактерий, этот эффект был сильнее в отношении грамположительных видов, чем для грамотрицательных. В последствии было обнаружено, что не только фенотиазины, но и тиоксантены, анестетики, анальгетики, антигистаминные и гипотензивные, сердечно-сосудистые средства способны подавлять различные классы микробов, включая грамотрицательные виды. Это достигается путем изменения архитектуры микробных мембран и изменения их проницаемости. Изучая широкий спектр антипсихотических препаратов, учеными было обнаружено, хлорпромазин и тиоридазин (фенотиазины) и флупентиксол (тиоксантин) проявляли свойства антибиотиков. Данной группой исследователей было установлено, что антипсихотики 2-го и 3-го поколения, такие как клозапин, рисперидон и арипипразол, не проявляют большой антимикробной активности. В ходе крупномасштабного исследования *in vitro*, по изучению более 1000 препаратов, не относящихся к антибиотикам, было выявлено, что практически все подклассы антипсихотических препаратов проявляют некоторую антибиотическую активность.

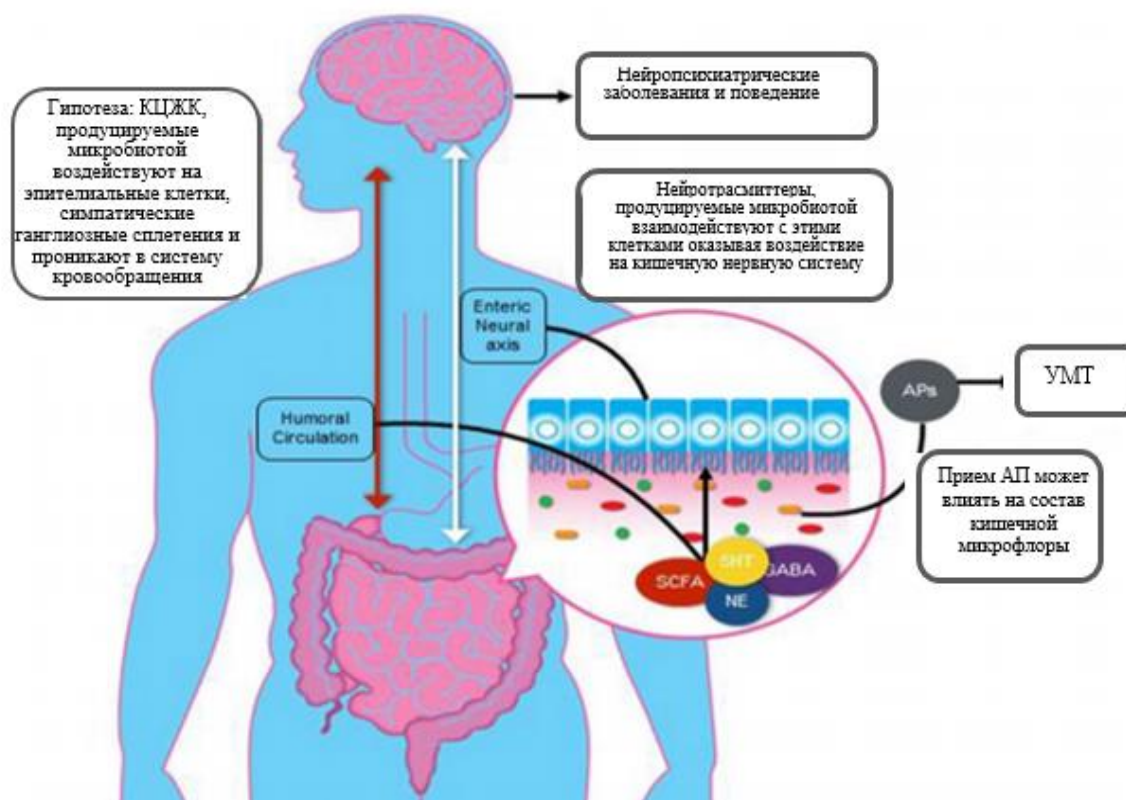


Рис. 5. Ось микробиом – кишечник – мозг: предпосылки для развития шизофрении и увеличения массы тела, вызванное приемом антипсихотиков (Kanji et al., 2018)

Так, например, было установлено, что доля *Akkermansia mucini* значительно снижается у пациентов, принимающих антипсихотики 2-го поколения, метаболические побочные эффекты от которых представляют серьезную проблему в психиатрии.

Введение оланзапина крысам приводит не только к увеличению массы тела, но и к изменению профиля микробиоты кишечника. Доля *Firmicutes* возрастала, а *Bacteroidetes* напротив, падала. При повторе данного эксперимента на стерильных крысах, увеличения массы тела при приеме оланзапина не наблюдалось, что свидетельствует об «ответственности» микробиома кишечника за развитие данного неблагоприятного побочного эффекта данного антипсихотика. В ходе более ранних исследований высокий индекс массы тела и низкий коэффициент *Firmicutes* и *Bacteroidetes* был обнаружен у детей, длительно при-

нимающих рисперидон, по сравнению с детьми также страдающими психическими расстройствами, но не принимающих антипсихотики.

Помимо антибиотического действия, антипсихотики способны изменять *pH* ЖКТ, а также его целостность и проницаемость слизистой оболочки.

Таким образом, влияние антипсихотических препаратов на состав кишечной микробиоты становится очевидным.

Влияние микробиоты кишечника на антипсихотические препараты.

В печени и слизистой оболочке человека вырабатываются ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты. Помимо этого, микроорганизмы в слизистой оболочке и просвете кишечника вырабатывают собственные ферменты, также проявляющие активность в расщеплении принимаемых лекарств. Таким образом, очень сложно судить о вкладе ферментов микробиома и печени в кинетику лекарственного средства, но в настоящее время для этого существуют надежные методы. Подобно печеночным ферментам, ферменты, закодированные микробиомом, изменяют абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение лекарств, так что эффективность терапии и побочные эффекты либо усиливаются, либо ослабляются. Однако, в отличие от реакций окисления и конъюгации, характерных для печеночного метаболизма человека, основными механизмами действия бактериальных ферментов являются гидролиз и восстановление.

Бактериальные ферменты оказывают косвенное влияние на фармакокинетику. Изменяя состав желчи, меняется экспрессия и активность ферментов печени фазы I и фазы II, таких как суперсемейство цитохрома *P450 (CYP)* и глутатион S-трансферазы (*GST*).

В целом, согласно сообщениям, бактериальные ферменты влияют на более чем 100 генов в печени человека. Состав и численность микробов и, следовательно, их ферменты различаются у разных людей. Этот механизм, по крайней мере частично, может объяснять вариабельность реакции людей на лекарственные препараты, включая антипсихотики.

Специфические свойства отдельных препаратов определяют их восприимчивость к микробному воздействию. В целом липофильные лекарственные средства, такие как антипсихотики, относительно плохо всасываются из тонкого кишечника и, следовательно, более подвержены воздействию бактерий толстой кишки, которые из-за своего обилия оказывают большее влияние, чем их аналоги в тонком кишечнике. Что наиболее характерно для пероральных препаратов пролонгированного действия, таких как кветиапин с пролонгированным высвобождением.

Микробиота также может оказывать влияние на фармакодинамические процессы. Множество нейротрансмиттеров, таких как серотонин, ГАМК, норадреналин и дофамин, продуцируются кишечными микробами. Эти химические вещества могут проникать в головной мозг, напрямую влияя на воздействие лекарственных препаратов на рецепторы нейромедиаторов. Что в теории, может, либо снижать, либо усиливать эффективность лекарственных средств и развитие побочных эффектов при их приеме. Поскольку состав кишечных бактерий в потенциале может значительно влиять на эффективность ЛС, важнее изучить эндогенные и экзогенные факторы, чем свойства самих препаратов, что может быть полезным в определении состава микробиома кишечника.

На архитектуру микробиоты кишечника оказывают влияние такие факторы, как этническая принадлежность, география, сезонность и климат.

Несомненна роль наследственности в образе жизни и питании. Было показано, что проживающие в одном и том же городе люди, как правило, имеют идентичный состав кишечной микробиоты с индивидами той же этнической принадлежности.

Уровень стресса является важным фактором, влияющим на микробиом кишечника, и, следовательно, на эффективность антипсихотиков. Стресс снижает микробное разнообразие за счет ускорения роста *Protobacteria* посредством высвобождения кислоты желудочного сока и ускорения перистальтики

ЖКТ, а также модуляции воспаления через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и иммунную систему.

Учеными было выявлено, что невзгоды в раннем периоде жизни и пренатальный стресс ассоциируются с повышенным риском шизофрении. По предположению, микробиом кишечника в самом начале жизни программирует развитие гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА) и, таким образом, определяет чувствительность к стрессу, функционированию ГГА и иммунной системы в более позднем возрасте. Стресс и психоз связаны с функционированием дофаминергической системы, а, поскольку антипсихотики блокируют дофаминовые рецепторы, взаимосвязь между стрессом, кишечной микробиотой и антипсихотиками весьма вероятна.

Вопросы для самоконтроля:

1. Какое направление фармакинетики являются одним из важнейших?
2. Как называется семейство ферментов фазы I, участвующее в метаболизме более 85% лекарственных средств?
3. Какие «метаболические фенотипы» Вам известны?
4. Какие ферменты системы цитохром P450 являются основными путями метаболизма антипсихотиков?
5. Что такое терапевтический лекарственный мониторинг?
6. Что такое микробиом кишечника и какова основа механизма взаимодействия микробиома кишечника и ЦНС?
7. Влияют ли по данным исследований антипсихотики на состав микробиома кишечника?

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

Побочными эффектами нейролептиков являются экстрапирамидные нарушения, увеличение массы тела, поздняя дискинезия, агранулоцитоз и другие серьезные осложнения. Фармакогенетические исследования генов, вовлеченных в процессы фармакодинамики в основном сфокусированы на двух грозных наиболее часто встречающихся побочных эффектах от приема антипсихотиков: метаболическом синдроме и двигательных нарушениях.

Метаболический синдром. На сегодняшний день известно о способности антипсихотиков вызывать метаболические побочные эффекты такие как гиперфагия, увеличение массы тела, дислипидемия. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этих нарушений, по большому счету до сих пор не изучены. Результаты одного из исследований на крысах, подтвердили, что оланзапин стимулирует липогенез и увеличение массы тела.

Как известно, антипсихотики модулируют экспрессию гена *ABCA1* АТФ-связывающего кассетного транспортера *A1*, который является ключевым фактором такого антиатерогенного механизма как обратный транспорт холестерина. При оценке способности галоперидола модулировать механизм оттока холестерина из макрофагов было выявлено, что галоперидол способен снижать восприимчивость гиперлипидемических рецепторов низкой плотности (*LDL*) у мышей-нокауты по *LDL*, что иллюстрирует его способность ингибировать атеросклеротические повреждения.

Существуют убедительные доказательства того, что активация воспалительных путей препятствует нормальному метаболизму и приводит к развитию метаболического синдрома (*MC*). Исследование *Zhang* с соавторами свидетельствует, что *ОНП rs2277984* гена комплимента *C3*, может служить в качестве потенциального маркера для предсказания риска развития *MC*, вызванного приемом клозапина у китайцев (См. табл. 3).

Группе ученых из России удалось выявить токсическое действие нейролептиков галоперидола и оланзапина на клетки *HerG2* (линия клеток печеночного

происхождения - гепатобластомы человека), проявлявшееся в угнетении пролиферации и увеличении активности щелочной фосфатазы в среде культивирования. Токсическое действие оланзапина в используемых дозах оказывалось менее выраженным, чем у галоперидола. Результаты данного исследования подтверждают, что клетки *HepG2* могут служить моделью для оценки риска гепатотоксичности нейролептиков в доклинических исследованиях.

Поздняя дискинезия. Поздняя дискинезия (ПД) является тяжелым побочным эффектом при приеме нейролептиков и характеризуется непроизвольными движениями, вызванной нарушениями в ниграстриатной системе, встречающаяся у 20–30% больных. Кроме того, существует дофаминовая теория развития ПД при длительном применении нейролептиков, вследствие их воздействия на рецепторы дофамина, а также нейротоксическая гипотеза глутаматергической системы, предполагающей вовлечение *N-метил-D-аспартат* рецептора в патогенез поздней дискинезии. Ген *DRD2* является одним из главных генов-кандидатов развития поздней дискинезии (ПД). Так, была показана ассоциация гаплотипа по *OHIP* *rs6275-rs6277* гена *DRD2* с ПД у европейцев и афроамериканцев, а *OHIP* *rs6277* гена *DRD2* - с риском развития ПД у афроамериканцев (См. табл. 3). По данным недавно проведенных исследований, была установлена ассоциация полиморфных вариантов генов серотонина, *HTR2A* (*rs1928040*) и *HTR2C* (*rs1801412*), с развитием поздней дискинезии у женщин при приеме антипсихотиков в подтверждение результатов предыдущих исследований, сообщивших о вкладе серотонинергического сигнального пути в развитие двигательных расстройств.

Кроме этого, аллели *rs518147*G* (-697G>C) гена *HTR2C*, *rs6280*G* гена *DRD3* и *rs4880*Val* (*Ala9Val*) гена марганцевой супероксиддисмутазы *MnSOD* ассоциированы с риском ПД у китайцев (См. табл. 3). Ранее проведенный мета-анализ на основе 13 исследований выявил, что аллель *rs6280*Gly* гена *DRD3* повышает риск развития ПД как в европейских, так и азиатских популяциях. Кроме того, была выявлена корреляция полиморфного *VNTR* локуса в 3 экзоне гена *DRD4* и генотипа *rs80637*C/C* гена *CNR1* с развитием ПД у европейцев при приеме типичных нейролептиков. Показано также, что у европейцев поли-

морфный *VNTR*-маркер в 5'-области гена *DRD4* ассоциирован с развитием сиа-лореи, которая возникает при приеме клозапина. В то же время, исследователь-ской группе не удалось обнаружить ассоциации полиморфных локусов C957T гена *DRD2* и *rs6280* гена *DRD3* с развитием экстрапирамидной симптоматики при приеме галоперидола у европейцев. У финнов был выявлен генетический маркер риска развития сиалореи, еще одного побочного эффекта при приеме клозапина: *rs1800544**C/C гена *2A ADR42A* (альфа адренорецептора).

Установлена ассоциация полиморфных локусов гена *RGS2* с возникнове-нием экстрапирамидных побочных эффектов, вызванных нейролептиками, у евреев. Известно, что аллель *rs4606**G, функционального полиморфного локуса *rs4606* в 3'-области гена *RGS2* является генетическим маркером пониженного риска развития ЭПС при приеме нейролептиков у афроамериканцев и европей-цев (См. табл. 3).

В европейских популяциях была обнаружена ассоциация полиморфного варианта *rs10828317* гена фосфатидилинозитол-4-фосфат — 5-киназы Па типа *PIP5K2A* с развитием ПД (См. табл.3).

Использование клозапина ограничено развитием серьезного побочного эффекта — гранулоцитопенией, возникающей у более, чем 1% больных. Из-вестно, что у афроамериканцев уровень белых клеток крови ниже, чем у евро-пейцев, что в медицине принято называть доброкачественной этнической нейтропенией, в связи с этим прием клозапина у афроамериканцев ограничен. В лонгитюдном исследовании с 1989 по 1999, при приеме клозапина агранулоци-тоз наблюдался только у 0,62 % европейцев, у афроамериканцев агранулоци-тоза не было выявлено вообще. Таким образом, результаты данного исследова-ния могут поспособствовать рекомендовать широкое использование клозапина у афроамериканцев. Было установлено, что аллель *HLA-B*59:01* является гене-тическим фактором риска развития агранулоцитоза, вызванного приемом кло-запина у японцев.

Увеличение массы тела. Четкие ассоциации были обнаружены поли-морфными локусами генов серотонинергической системы и увеличением массы тела. Генетические варианты гена рецептора серотонина *5-HTT2C* ассоцииро-

ваны с контролем аппетита и пищеварения, также показали связь с увеличением массы тела и изменениями индекса массы тела. Ранее ассоциация полиморфных вариантов гена *FTO* с ожирением в общей популяции, была обнаружена и в связи с УМТ. Ассоциация полиморфных вариантов генов лептина *LEP* и гена рецептора лептина *LEPR* с изменением *ИМТ* при приеме клозапина, была также ранее установлена с ожирением, диабетом, а кроме того, была показана связь данных генетических маркеров с вовлеченностью в регуляцию гомеостаза (Табл. 5). По данным ранее проведенных исследований, установленная ассоциация полиморфных вариантов гена грелина *GHRL* с регуляцией аппетита, также была обнаружена с изменением массы тела при приеме антипсихотиков. Рядом исследователей удалось реплицировать ранее установленную взаимосвязь полиморфных вариантов генов *PTPRD* (рецептор типа тирозин-фосфатазы белка дельта), *ACAD10* (Ацил-КоА — дегидрогеназы семьи, элемент 10 ACAD10), *CLP* (гомолог белка казеинолитической пептидазы *B CLPB*), *PARL* (пресенилин-ассоциированный ромбовидный протеин, митохондриальный) с увеличением массы тела при приеме нейролептиков.

По данным мета-анализа 72 исследований на большой выборке ($N = 6700$) показано, что полиморфные варианты генов *ADRA2A*, *DRD2*, *HTR2C* и *MC4R* наиболее значимо ассоциированы с УМТ. Но, несмотря на это, необходимы дальнейшие репликативные исследования для подтверждения данных полученных результатов. Однако, полиморфные маркеры этих генов уже включены в несколько фармакогенетических тестов за рубежом.

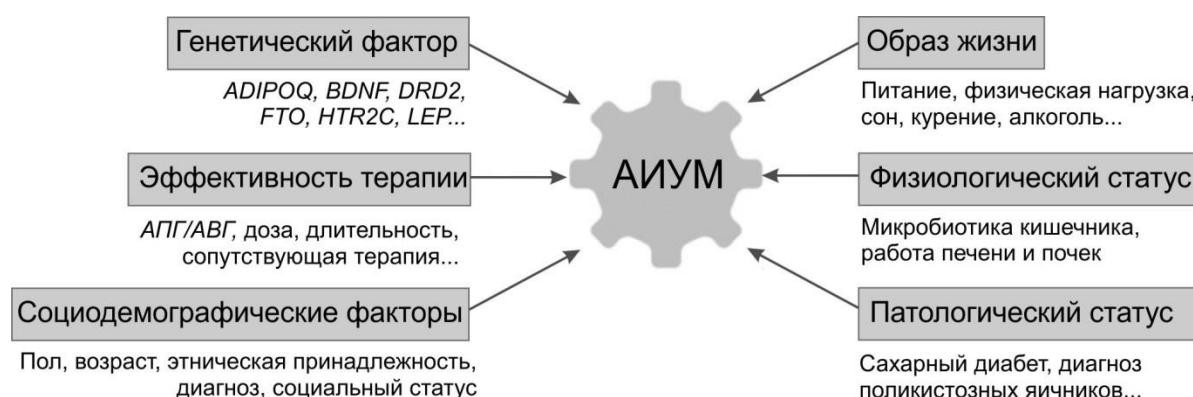


Рис. 6. Факторы, вызывающие увеличение массы тела при приеме антипсихотиков. (Luo et al., 2020)

**Положительные и отрицательные результаты исследований
генов-кандидатов ответа на клозапин и метаболические нарушения,
вызванные приемом клозапина при шизофрении (Lally et al., 2016)**

Ген	Однонуклеотидный полиморфный вариант	Установленная ассоциация
Dopamine		
DAT	Multiple	Улучшение психотической симптоматики
D 1	Multiple	
D 2	Taq A/B	
D 3	Ser 9 Gly	
Serotonin		
5-HT2A	102 T/C -1438 G/A	Генотип C/C: улучшение ответа Генотип G/G: плохой ответ
5-HT2C	His 452 Tyr Cys 23 Ser	Аллель Tyr: нет ответа Аллель Ser: повышение эффективности
5-HT6	267 T/C	Генотип T/T: улучшение ответа
5-HT2C	759 C/T	Аллель C: УМТ; Аллель T: протективный эффект
5-HT2C	Cys 23 Ser-polymorphisms rs 518147, rs 1414334, and 5-HTR: c.l-142948(GT)n	Повышенный риск развития метаболического синдрома
LEP	-2548 A/G (GG/GA genotype)	УМТ и повышенный риск развития метаболического синдрома
MC4R	Rs 17782313 C allele (CC genotype) Rs 8087522 A allele	УМТ
D2	Rs 4436578 C allele	УМТ
TNFa	308 G>A polymorphism TNFa gene (-308 GG genotype)	УМТ

Антипсихотики, вызывающие увеличение массы тела (УМТ), могут влиять на экспрессию генов и нейротрофической и иммунной системы. Было выявлено, что полиморфные варианты генов *IL-1 β* и *BDNF* повышают риск развития УМТ у европейцев: *rs16944**G/A гена *IL-1 β* , *rs6275**Val/Val гена *BDNF* и у афроамериканцев: *rs4849127**A *IL-1 β* . В результате одного из исследований была

показана статистически значимая корреляция между полиморфными вариантами гена *CYP2D6* и *УМТ* у румынов. Также была обнаружена ассоциация генотипа *rs10423928*T/T* гена запрещающего полипептидного рецептора желудка *GRIP* с *УМТ* у японцев, больных шизофренией. Несомненна ассоциация полиморфного VNTR-маркера в третьем экзоне гена *DRD4* с увеличением массы тела при приеме нейролептиков. Имеются данные, указывающие на ассоциацию некоторых полиморфных локусов генов *HTR2A* и *HTR2C* с развитием метаболических расстройств при приеме оланзапина или клозапина. Выявлена ассоциация *ОНП* в промоторной области гена *LEP* (кодирующий гормон, продуцируемый жировой тканью лептин) (*-2548A/G*, *rs7799039*) *LEP*A/A* с *УМТ* у корейцев (См. табл.3) и у финнов при приеме клозапина. *УМТ* ассоциировано с *ОНП* гена *HTR2C* (*-759C/T*) *HTR2C*T* у корейцев и *rs1414334* гена *HTR2C* у финнов при приеме клозапина. Ранее ассоциация *ОНП rs7799039* гена *LEP* с развитием *УМТ* была выявлена у европейцев. Было обнаружено, что аллель *rs9939609*A* гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением *FTO* (16q12.2), ассоциировался с *УМТ* у европейцев и у китайцев. Предположив, что ген *SREBF2*, кодирующий транскрипционный фактор белка, связывающего стерол регулируемый элемент 2, может являться геном-кандидатом метаболического синдрома, вызванного антипсихотиками. При проверке данного предположения, была выявлена ассоциация *ОНП rs2267443*A* гена *SREBF2* с развитием метаболического синдрома при приеме клозапина у китайцев (См. табл. 3). Данные одного из исследований также свидетельствуют о важной роли *ОНП* генов *FTO*, *LEPR*, *MTHFR* в развитии метаболического синдрома у малазийцев.

Кроме того, ранее сообщалось об ассоциации аллелей *rs806378*T* гена *CNR1*, *rs4436578*C* гена *DRD2*, *ОНП rs11624704*, *rs7154021* гена нейрексина 3 (*NRXN3*) с *УМТ* у китайцев при приеме клозапин. А также об ассоциацию аллеля *rs1799732*Del* функционального *ОНП* гена *DRD2* с *УМТ* у европейцев при приеме оланзапина.

Полногеномное исследование показало ассоциацию ОНП двух генов главного комплекса гистосовместимости *HLA-DQB1* и *HLA-B* с риском развития увеличения массы тела при приеме клозапина у европейцев.

Вопросы для самоконтроля:

1. Какие побочные эффекты могут вызывать антипсихотики первого и второго поколения?
2. Какой серьезный эффект вызывает клозапин?
3. Гены каких систем изучают для выявления фармакогенетических маркеров риска развития нежелательных побочных реакций при приеме антипсихотиков?

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Помимо обогащения наших знаний о механизмах действия нейрорептиков, фармакогенетические исследования дают информацию для персонализации терапии антипсихотиками. Фармакогенетические данные могут помочь выбрать наиболее подходящее лекарство для каждого пациента в соответствии с его генетическим профилем. Хотя большинство исследований генов-кандидатов проводилось на выборках относительно умеренных размеров, некоторые результаты были воспроизведены в независимых исследованиях, и было показано, что они имеют клиническую значимость. Таблица 6 обобщает список генов, которые были последовательно связаны с фенотипами антипсихотического ответа, и лекарствами, на которые влияют их генетические варианты.

Результаты фармакогенетических исследований, демонстрирующих ассоциацию генов, оказывающих влияние на действие антипсихотиков

Ген	Антипсихотики
<i>ABCB1</i>	Все АП
<i>COMT</i>	Галоперидол
<i>CYP1A2</i>	Хлорпромазин, клозапин, оланзапин, трифлуоперазин
<i>CYP2D6</i>	Арипипразол, клозапин, галоперидол, палиперидон, пимозид
<i>CYP2C19</i>	Клозапин
<i>DRD2</i>	Все АП
<i>DRD3</i>	Клозапин, кветиапин
<i>HTR2A</i>	АВГ
<i>HTR2C</i>	АВГ
<i>MC4R</i>	АВГ

Как было описано ранее, связь между функциональными полиморфными маркерами ферментов метаболизма системы цитохрома *CYP P450* и токсичностью антипсихотиков подтверждена, в то время как их влияние на эффективность терапии не до конца выяснена. Генотипирование функциональных вариантов генов ферментов системы цитохрома *CYP P450* до начала терапии может быть использовано для определения правильной дозы или для выбора альтернативного антипсихотика, метаболизирующегося другим цитохромом (немутантным). Фармакогенетическое тестирование позволяет выявлять пациентов, являющихся экстремальными метаболиторами (УМ или РМ) и регистрировать случаи отсутствия клинического эффекта или повторяющиеся нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты, текущие рекомендации предлагают корректировать дозу в соответствии с генотипом *CYP2D6*. Так, например, для РМ рекомендована коррекция дозы рисперидона до 67% от стандартной дозы. Если нежелательные побочные реакции возникают, несмотря на снижение дозы, то дозу следует снизить до 50% от стандартной. Напротив, для УМ рекомендуется найти альтернативный антипсихотик, который не метаболизируется *CYP2D6* или метаболизируется в меньшей степени. К числу которых относятся: амисульприд, кветиапин, оланзапин и клозапин.

Относительно арипипразола, для РМ рекомендовано не превышать дозировку 10 мг / день или 300 мг / месяц (что составляет 67–75% максимальной стандартной дозы арипипразола). По оценкам, генотипирование по полиморфным маркерам генов *CYP* до начала терапии, может приводить к 10–20% повышению эффективности и переносимости антипсихотиков. Недавние исследования доказали клиническую пользу тестирования по функциональным полиморфным маркерам генов *CYP* для определения адекватной дозы нейролептика. Группой исследователей был разработан протокол, включающий фармакогенетическое тестирование для определения функциональных вариантов генов ферментов *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*, а также таблицу корректировки дозы антипсихотиков в соответствии с генетическими результатами (Табл. 7). Это несомненно, привело к снижению токсичности, вызванной нейролептиками, особенно метаболизирующихся одним основным путем.

Сообщается об улучшении профиля побочных эффектов у 80 пациентов, получавших нейролептики с учетом их генетического профиля по генам *CYP2D6* и *CYP2C19*. Ферменты метаболизма *CYP* Р450 играют важную роль в контроле доступности лекарственных препаратов и отвечают за метаболизм около 80% доступных в настоящее время ЛС. Таким образом, тестирование по функциональным полиморфным маркерам генов *CYP* также полезно для корректировки клинических доз других психотропных препаратов.

На сегодняшний день клиническая польза полиморфных вариантов генов, участвующих в фармакодинамике антипсихотиков не установлена.

**Рекомендации по дозированию антипсихотиков на основе
фенотипа по CYP2D6 (van Westrhenen, et al, 2020)**

CYP2D6				
	Медленный метаболизатор	Промежуточный метаболизатор	Нормальный метаболизатор	Ультрабыстрый метаболизатор
Арипразол	Снизить макс. дозу на 33% (до 20 мг/сут)	Снизить макс. дозу на 33% (до 20 мг/сут)	Рекомендованн ая начальная доза	С осторожностью: возможны субтерапевтически й уровень ЛС (ТЛМ) ИЛИ выбрать альтернативный препарат
Рisperидон	Снизить макс. дозу на 33% (до 4 мг/сут)	Снизить макс. дозу на 33% (до 4 мг/сут)	Рекомендованн ая начальная доза	С осторожностью: возможны субтерапевтически й уровень ЛС (ТЛМ) ИЛИ выбрать альтернативный препарат
Галоперидо л	Снизить дозу на 50% ИЛИ выбрать альтернативный препарат	С осторожностью: возможны НПР ИЛИ выбрать альтернативный препарат	Рекомендованн ая начальная доза	С осторожностью: возможны субтерапевтически й уровень ЛС (ТЛМ) ИЛИ выбрать альтернативный препарат
Зуклопенти ксол	Снизить дозу на 50% ИЛИ выбрать альтернативный препарат	Снизить дозу на 25% ИЛИ выбрать альтернативный препарат	Рекомендованн ая начальная доза	С осторожностью: возможны субтерапевтически й уровень ЛС (ТЛМ) ИЛИ выбрать альтернативный препарат

Несмотря на отсутствие валидации, полиморфизмы генов *BDNF*, *COMT*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HLA*, *HTR2A*, *HTR2C*, *ABCB1* были включены в несколько фармакогенетических тестов. Сложный механизм действия и многоцелевой профиль нейролептиков затрудняет идентификацию клинических фармакоди-

намических биомаркеров. Клиническая применимость результатов фармакогенетических исследований полиморфных вариантов генов дофамина и серотонина ограничена наблюдаемым умеренным генетическим эффектом и их умеренным влиянием на ответ. Кроме того, поскольку большинство доступных в настоящее время антипсихотических препаратов в различной степени нацелены на обе нейротрансмиттерные системы, выбор антипсихотика на основе наличия мутаций в системе дофамина или серотонина может оказаться затруднительным. Фармакогенетическое тестирование по генам метаболических путей *CYP2D6* и *CYP2C19* и терапевтический лекарственный мониторинг, по-видимому, дополняют друг друга, помогая понять с точки зрения глобального фармакологического подхода природу вариабельности ответа на антипсихотики у больных шизофренией. Наконец, эти подходы позволяют на раннем этапе оптимизировать терапию антипсихотиками и минимизировать развитие нежелательных побочных реакций.

Клиническое применение фармакогенетики в клинических условиях. Применение фармакогенетических подходов в психиатрии минимально несмотря на растущее количество доказательств их эффективности. Существуют серьезные препятствия на пути интеграции фармакогенетики в клиническую практику. Отсутствие оборудования для проведения генетического тестирования, отсутствие информации о клинических и экономических преимуществах фармакогенетических тестов, отсутствие протоколов, сроки предоставления результатов и стоимость тестов — вот несколько причин, которые препятствуют внедрению фармакогенетики в практику.

Отсутствие соответствующих тестов для точного и быстрого генотипирования в больницах может быть компенсировано коммерчески доступными фармакогенетическими тест-системами. В настоящее время существует более 20 коммерчески доступных тест-систем, которые исследуют гены, участвующие в метаболизме или фармакодинамике антипсихотиков. Большинство фармакогенетических тест-систем охватывают функциональные полиморфизмы генов, особенно ферментов *CYP2D6* и *CYP2C19*. Кроме того, методы генотипирования и способ передачи результатов пациенту сильно различаются в зависимости от

фармакогенетических тестов. Долгое время ожидания результатов, которые может длиться до двух недель, и их стоимость еще больше ограничивают их внедрение в практику.

Большинство медицинских работников не осведомлены о преимуществах фармакогенетического тестирования, хотя несколько стран вводят фармакогенику в качестве учебного предмета в медицинских университетах. Кроме того, имеется достаточного опыта в интерпретации и клиническом применении результатов фармакогенетического тестирования.

Наконец, существует несколько преимуществ и недостатков фармакогенетических тестов в сравнении с другими методами. Как объяснялось ранее, все доступные фармакогенетические тесты дают информацию о статусе метаболизма больных касательно субстратов фермента системы CYP P450. Однако, если данная информация не предоставляется до начала лечения или в течение первых дней, более точную информацию о доступности лекарственного средства можно получить путем измерения уровня применяемого антипсихотика и его метаболитов в плазме. Задержка в получении результатов фармакогенетического тестирования является один из основных его недостатков. Напротив, быстрое или упреждающее фармакогенетическое тестирование может облегчить выбор препарата и дозы, что приведет к повышению эффективности и безопасности терапии.

Таким образом, раннее знакомство с фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем является одним из основных преимуществ генетического тестирования (Рис. 7). Во-вторых, фармакогенетическое тестирование достаточно провести только один раз, поскольку генетический код не меняется в течение жизни, в то время как измерения уровня концентрации лекарственного средства в плазме или экспрессии генов необходимо проводить всякий раз, когда начинается новое лечение, чтобы получить нужную информацию. Разработка точных и быстрых тест-систем на ключевые фармакогенетические маркеры в больничных лабораториях повысит клиническую эффективность терапии и фармакоэкономику.



Рис. 7. Антипсихотики: от предписанной дозы препарата до наступления эффекта (Niemke et al., 2018)

Опубликованные результаты фармакогенетических исследований, включая клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине, помогающие интерпретировать результаты, помогут клиницисту персонализировать антипсихотическую терапию. Установлено, что стратегия фармакогенетического подхода с использованием методов быстрого генотипирования на месте и персонализированных рекомендаций улучшала ответ на психотропные препараты, включая антипсихотики, у детей с расстройствами аутистического спектра, резистентных к терапии. Кроме того, помимо генетической информации, фармакогенетические вмешательства должны учитывать возможные лекарственные взаимодействия, чтобы повысить их точность и клиническую значимость.

Фармакогенетические тест-системы. В настоящее время разработан ряд фармакогенетических тест-систем для оптимизации терапии шизофрении антипсихотическими препаратами, доступных на рынке.

DMET (drug-metabolizing enzymes and transporters) Plus Solution (Affymetrix, Inc.). DMET Plus Solution является одной из крупнейших коммерческих тест-платформ, включающей 1936 фармакокинетических полиморфных вариантов 231 гена. Данная тест-система содержит 95% так называемых «Core ADME» маркеров (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion), подо-

бренные специальным образом для представления наиболее вовлеченных в метаболизм антипсихотических препаратов.

Genesept (Genomind, LLC) тест-система, включающая полиморфных варианты генов, вовлеченных как в фармакодинамические (*5HTT*, *HTR2C*, *DRD2*, *COMT*, *CACNA1C*, *ANK3*, *MTHFR*), так и фармакокинетические процессы (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*). На сегодняшний день пока не существует оценки удобства работы с этой тест-платформой.

AmpliChip CYP 450 (Roche Molecular Systmes Inc.) тест-система, необходимая для использования в терапии шизофрении и представляет собой чип, состоящий из полиморфных локусов генов *CYP2D6* и *CYP2C19* и служит для выявления фенотипов различных метаболизаторов.

PGxPredict: Clozapine тест-система позволяет врачам точно определять индивидуальный риск развития агранулоцитоза, при приеме клозапина по генетическому маркеру гена *HLA — DQB1*.

PhyzyoType System тест-системы для диагностики развития побочных эффектов нейролептиков на основе набора полиморфных вариантов ряда генов. Клиническое применение этой тест-системы еще не начато.

Известно, о разработке тест-системы, для выявления генетических маркеров риска развития гиперлипидемии при приеме нейролептиков.

Для оптимизации фармакотерапии нейролептиками, известно о создании алгоритма GeneSight (Affymetrix, Inc. USA), представляющего собой программное обеспечение. На основе результатов фармакогенетического тестирования больного, алгоритм GeneSight позволяет, выдавать перечень фармакологических препаратов (нейролептиков и антидепрессантов), разделенных на три категории: «применять без опасений» (зеленый), «применять с осторожностью» (желтый), «применять с частым мониторингом состояния» (красный).

Перечень генов алгоритма GeneSight включает гены семейства цитохромов (*CYP2D6*, *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2C9*), рецептора и переносчика серотонина (*5HTR2A* и *SLC6A4*). Согласно протоколу GeneSight, генетический материал больного для исследования отправляют в центр GeneSight и через 36 часов врач получает онлайн заключение и рекомендацию по оптимальной фармакотерапии (рис. 8).

Antipsychotics		
Use as directed	Use with caution	Use with increased caution and with more frequent monitoring
Asenapine (Saphris®) Lurasidone (Latuda®) Paliperidone (Invega®) Ziprasidone (Geodon®)	Chlorpromazine (Thorazine®) ^[3,7] Clozapine (Clozaril®) ^[3,7,8] Fluphenazine (Prolixin®) ^[1] Olanzapine (Zyprexa®) ^[3,7] Perphenazine (Trilafon®) ^[3,7,8] Quetiapine (Seroquel®) ^[1] Risperidone (Risperdal®) ^[1,8] Thiothixene (Navane®) ^[2,7]	Aripiprazole (Abilify®) ^[1,6,8] Haloperidol (Haldol®) ^[1,6] Iloperidone (Fanapt®) ^[1,6,8] Thioridazine (Mellaril®) ^[3,6,7,9]

[1] Плазменная концентрация ЛС может быть слишком высокой, требуются более низкие дозы

[2] Плазменная концентрация ЛС может быть слишком низкой, требуются более высокие дозы

[3] Сложно предсказать корректировку дозы из-за противоречивых изменений метаболизма

[4] Генотип может повлиять на механизм действия ЛС и привести к снижению его эффективности

[6] Прием данного ЛС может повысить риск развития НПП

[7] Плазменная концентрация ЛС может быть слишком низкой у курильщиков

[8] FDA указывает на потенциальное взаимодействие гена и ЛС при данной терапии

[9] Согласно FDA данная терапия противопоказана носителям данного генотипа

Рис 8. Пример рекомендаций по применению антипсихотиков согласно генетическому профилю больного шизофренией (Fields et.al., 2016)

В России алгоритм GeneSight не применяется, но, согласно, данным зарубежных исследований, является очень эффективным, и благодаря персонализированному подбору терапии, сокращает расходы на лечение.

Вопросы для самоконтроля:

1. Для чего проводятся фармакогенетические исследования антипсихотиков?
2. Что выявляет фармакогенетическое тестирование?
3. Каковы причины, препятствующие внедрению фармакогенетики в практику?
4. Какие ныне существующие тест-системы Вам известны?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Решение данных тестовых заданий направлено на формирование ОПК-5, ОПК-7.

Выберите один правильный ответ.

1. ОТЛИЧИЕ ФАРМАКОГЕНОМИКИ ОТ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ
 - а) изучает влияние носительства отдельных аллелей на эффективность лекарственного препарата у больного
 - б) изучает влияние всего генома больного на фармакологический ответ
 - в) для внедрения в практику требует применения панелей ДНК-маркеров
 - г) не требует изучения генетического профиля больного
2. В ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИПСИХОТИКАМ ЛЕЖАТ
 - а) однонуклеотидные полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры
 - б) однонуклеотидные полиморфные варианты генов генов, кодирующих молекулы-мишени лекарственного препарата
 - в) этническая принадлежность
 - г) все перечисленное верно
3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ
 - а) нейротрансмиттерная
 - б) воспалительная
 - в) окислительный стресс
 - г) все перечисленное верно
4. АЛГОРИТМ GENESIGHT ПОЗВОЛЯЕТ ВЫДАВАТЬ ПЕРЕЧЕНЬ АНТИПСИХОТИКОВ РАЗДЕЛЕННЫХ НА КАТЕГОРИИ
 - а) применять без опасений
 - б) применять с осторожностью

- в) применять с частым мониторингом состояния
- г) все перечисленное верно

5. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ИМЕЮТ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СЛЕДУЮЩИХ ГЕНОВ

- а) CYP2D6
- б) CYP3A4
- в) CYP2C19
- г) все перечисленное верно

6. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В СЛУЧАЕ

- а) пациентам с высоким риском развития НЛР
- б) пациентам с наследственным анамнезом по НЛР
- в) применения лекарственного препарата с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности
- г) все перечисленное верно

7. ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- а) индивидуальным подходом к терапии
- б) профилактической направленностью
- в) точностью диагностики
- г) все перечисленное верно

8. АНТИПСИХОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ СОПРОВОЖДАЮТ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- а) двигательные
- б) метаболические
- в) сердечно-сосудистые
- г) все перечисленное верно

9. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

- а) блокада рецепторов дофамина D1

- б) блокада рецепторов дофамина D2
- в) блокада рецепторов дофамина D3
- г) блокада рецепторов дофамина D4

10. ДОЛЯ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ В ПОПУЛЯЦИИ СОСТАВЛЯЕТ

- а) 10%
- б) 20%
- в) 30%
- г) 40%

11. ПРИЧИНЫ ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

- а) адекватная доза и продолжительность терапии антипсихотиками
- б) неадекватная доза или продолжительность лечения антипсихотиками
- в) связано с ранним возрастом начала и длительностью заболевания
- г) все перечисленное верно

12. ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ ЯВЛЯЮТСЯ

- а) ранний возраст манифестации шизофрении
- б) злоупотребление наркотиками
- в) нарушение социальной интеграции
- г) все перечисленное верно

13. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ВКЛЮЧАТ

- а) терапевтический лекарственный мониторинг
- б) фармакогенетическое тестирование
- в) назначение пролонгированных инъекционных антипсихотиков
- г) все перечисленное верно

14. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИПСИХОТИК ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

- а) галоперидол

- б) рисперидон
- в) клозапин
- г) оланзапин

15. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

- а) гены нейротрансмиттерных систем головного мозга
- б) гены иммунной системы
- в) гены нейронального развития ЦНС
- г) все перечисленное верно

16. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

- а) гены семейства мембранных переносчиков
- б) гены семейства ABC переносчиков
- в) гены семейства цитохром Р450
- г) все перечисленное верно

17. НА АРХИТЕКТУРУ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ СЛЕДУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- а) этническая принадлежность
- б) география
- в) сезонность и климат
- г) все перечисленное верно

18. ПО СКОРОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ КАЖДОГО ИНДИВИДА МОЖНО ОТНЕСТИ К ОПРЕДЕЛЕННОМУ ТИПУ «МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА»

- а) медленный метаболизатор
- б) быстрый или ультрабыстрый метаболизатор
- в) промежуточный метаболизатор
- г) все перечисленное верно

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Решение данных ситуационных задач направлено на формирование ОПК-5, ОПК-7.

ЗАДАЧА № 1. Больной З., 27 лет, биолог. Заболевание началось остро. Стал тревожным, возбужденным, закрывался в своей комнате, зашторивал окна, заявлял, что за ним наблюдают из дома напротив, изорвал свою одежду. В стационарном отделении психиатрической больницы напряжен, подозрителен, испытывает страх. Больной слышит через стену и окна странные голоса, шум, музыку, затыкает ватой свои уши. Во время беседы с врачом недоверчив, угрюм. Требует выписки, «я здоров». Говорит, что вокруг «все подстроено», «врач – известная певица», «больные — музыканты симфонического оркестра. Они притворяются больными, на самом деле они музыканты». Слова окружающих воспринимает как «какие-то намеки угрожающего характера». Считает, что ковер, это дорога на кладбище, что означает «мою скорую смерть». Считает, что лошади на картине символизируют «лень», а значит все считают его ленивым; «врач разговаривает со мной, потому что я шпион».

Вопросы:

1. Выделите основной клинический синдром.
2. Назначьте дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза и какие изменения характерны для данного заболевания.
3. Сформулируйте окончательный клинический диагноз по МКБ-10.
4. Тактика ведения больного, режим, медикаментозное лечение с указанием дозы, побочных эффектов.
5. Прогноз, трудовая экспертиза.

ЗАДАЧА № 2. Больная И., 18 лет. Страдает психическим заболеванием с подросткового возраста. Многократно проходила лечение в психиатрической больнице. Настоящее поведение связано с неправильным поведением, растор-

моженностью. В отделении в присутствии посторонних людей, особенно противоположного пола, задирает платье. На замечания персонала отвечает: «пусть все смотрят на мою шикарную фигуру». Поведение дурашливое, замуривает глаза, гримасничает. Без видимой причины начинает громко смеяться. С родственниками холодна. Быстро съедает передачи от родных, отнимает еду у других больных. В беседе с врачом дает формальные, уклончивые ответы. Не настойчиво, но просит врача о выписке. Психическое заболевание у себя отрицает.

Вопросы:

1. Выделите основной клинический синдром.
2. Назначьте дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза и какие изменения характерны для данного заболевания.
3. Сформулируйте окончательный клинический диагноз по МКБ-10.
4. Тактика ведения больного, режим, медикаментозное лечение с указанием дозы, побочных эффектов.
5. Прогноз, трудовая экспертиза.

ЗАДАЧА № 3. Больной Г., 24 года. Четыре года назад стал ощущать постоянный неприятный запах от своего тела. Больному казалось, что неприятный запах кала и мочи исходит от его гениталий. Стал отмечать, что люди, находящиеся рядом с ним, также чувствовали этот запах и поэтому быстро отходили от него подальше. От окружающих людей слышал слова «запах, гниль». Начал мыться по несколько раз в день, менял белье и одежду, но «это не помогал, запах все равно оставался». В связи с этим, стремился к уединению. Стали появляться мысли о суициде. С недоверием относится к словам врача об отсутствии неприятного запаха. Считает, что все окружающие чувствуют запах, но хотят скрыть это от него.

Вопросы:

1. Выделите основной клинический синдром.
2. Назначьте дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза и какие изменения характерны для данного заболевания.
3. Сформулируйте окончательный клинический диагноз по МКБ-10.
4. Тактика ведения больного, режим, медикаментозное лечение с указанием дозы, побочных эффектов.
5. Прогноз, трудовая экспертиза.

ЗАДАЧА №4. Больная Н., 26 лет, инженер. В психиатрическом стационаре одинока, ни с кем не общается, сидит в углу палаты, интереса ни к чему не проявляет, выражение лица отсутствующее, взгляд устремлен в одну точку. Периодически без видимого повода начинает громко смеяться. Внимание больной труднопривлекаемое, дает односложные ответы, затем снова возвращается в прежнее состояние. Больная не знает, где находится, потеряла счет дням. Видит перед глазами людей в цветной одежде, которые говорят на непонятном языке. На 21 день госпитализации состояние больной значительно улучшилось. Она сообщила, что все это время жила в мире сказочных грез. Казалось, что она находится на берегу моря. Страх не испытывала, было очень интересно. Больная помнит обо всем пережитом, но все вспоминается как сон - виденного так много, что «все невозможно рассказать»

Вопросы:

1. Выделите основной клинический синдром.
2. Назначьте дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза и какие изменения характерны для данного заболевания.
3. Сформулируйте окончательный клинический диагноз по МКБ-10.
4. Тактика ведения больного, режим, медикаментозное лечение с указанием дозы, побочных эффектов.
5. Прогноз, трудовая экспертиза.

ЗАДАЧА №5. Больной Ж., 55 лет. В отделении ведет себя самоуверенно, я «генерал» «властитель мира». Слышит «голоса», из других миров, переговаривается с ними. Говорит, что если захочет, то сможет легко добраться до Марса, Луны и другие планеты, откуда он правит всем Миром и двигает небесные тела. Часто ощущает запах хлора, которые ему «подпускают в нос с помощью особой техники». Ощущает воздействие «протонами» с помощью специального аппарата. При закрытых глазах видит различных животных - черепаху, змею и т. п. Требуется скорейшей выписки; потому что хочет ехать в Нью Йорк, где ему «подарят столько денег, сколько он захочет». В беседе на отвлеченные темы демонстрирует достаточную рассудительность, дает меткие оценки соседям по палате, неплохо разбирается в текущих политических событиях.

Вопросы:

1. Выделите основной клинический синдром.
2. Назначьте дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза и какие изменения характерны для данного заболевания.
3. Сформулируйте окончательный клинический диагноз по МКБ-10.
4. Тактика ведения больного, режим, медикаментозное лечение с указанием дозы, побочных эффектов.
5. Прогноз, трудовая экспертиза.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Эталоны ответов к тестовому материалу

№ теста	Ответ	№ теста	Ответ
1.	б	10.	в
2.	г	11.	б
3.	г	12.	г
4.	г	13.	г
5.	г	14.	в
6.	г	15.	г
7.	г	16.	г
8.	г	17.	г
9.	б	18.	г

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача №1.

1. Галлюцинаторно-параноидный синдром.
2. Патопсихологическое обследование (мышление, органические изменения); ЭЭГ - , КТ-, МРТ- исследования для исключения органического поражения мозга.
3. Окончательный клинический диагноз: Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года. Галлюцинаторно-параноидный синдром. (F20.09).
4. Режим стационарный. Медикаментозное лечение: купирование острой симптоматики – аминазин до 200 мг в сутки, галоперидол до 45 мг в

сутки, далее перевод на атипичные антипсихотики с индивидуальным подбором дозы (рисполепт, сероквель, оланзапин и т.д.); или на антипсихотики пролонгированного действия (галоперидол – деканоат, модитен – депо до 100 мг в месяц, рисполепт – конста до 50 мг в месяц). С целью коррекции нейролептического синдрома (побочного эффекта) назначить циклодол до 8 мг в сутки.

5. Прогноз зависит от степени прогрессивности заболевания. Трудовая экспертиза: высока вероятность утраты трудоспособности и установления группы инвалидности.

Задача №2.

1. Гебефренический синдром.

2. Патопсихологическое обследование (мышление, органические изменения); ЭЭГ, КТ, МРТ- исследования для исключения органического поражения мозга.

3. Окончательный клинический диагноз: шизофрения гебефреническая, непрерывное течение. Гебефренический синдром. (F20.10).

4. Режим стационарный. Медикаментозное лечение: купирование острой симптоматики – аминазин до 200 мг в сутки, галоперидол до 45 мг в сутки, далее перевод на атипичные антипсихотики с индивидуальным подбором дозы (рисполепт, сероквель, оланзапин и т.д.); либо на антипсихотики пролонгированного действия (галоперидол – деканоат, модитен – депо до 100 мг в месяц, рисполепт – конста до 50 мг в месяц). С целью коррекции нейролептического синдрома (побочного эффекта) назначить циклодол до 8 мг в сутки.

5. Прогноз неблагоприятный. Трудовая экспертиза: утрата трудоспособности и установление группы инвалидности.

Задача №3.

1. Дисморфоманический синдром.

2. Патопсихологическое обследование (мышление, органические изменения). ЭЭГ, КТ, МРТ- исследования для исключения органического поражения мозга.

3. Окончательный клинический диагноз: шизофрения, параноидная форма (дебют), период наблюдения менее года. Дисморфоманический синдром. (F20.09).

4. Режим стационарный. Медикаментозное лечение: купирование острой симптоматики – аминазин до 200 мг в сутки, галоперидол до 45 мг в сутки, в дальнейшем перевод на атипичные антипсихотики с индивидуальным подбором дозы (рисполепт, сероквель, оланзапин и т.д.); либо на нейролептики пролонгированного действия (галоперидол – деканоат, модитен – депо до 100 мг в месяц, рисполепт – конста до 50 мг в месяц). С целью коррекции нейролептического синдрома (побочного эффекта) назначить циклодол до 8 мг в сутки.

5. Прогноз зависит от степени прогрессивности заболевания. Трудовая экспертиза: высока вероятность утраты трудоспособности и установления группы инвалидности.

Задача №4.

1. Кататонический синдром (кататонический ступор).

2. Патопсихологическое обследование (мышление, органические изменения); ЭЭГ-, КТ-, МРТ- исследования для исключения органического поражения мозга.

3. Окончательный клинический диагноз: Шизофрения кататоническая, эпизодический ремитирующий тип течения. Синдром онейроидной кататонии. (F20.23).

4. Режим стационарный. Медикаментозное лечение: аминазин до 200 мг в сутки, галоперидол до 45 мг в сутки, в дальнейшем перевод на атипичные антипсихотики с индивидуальным подбором дозы (рисполепт, сероквель, оланзапин и т.д.); либо на нейролептики пролонгированного действия (галоперидол – деканоат, модитен – депо до 100 мг в месяц, рисполепт – конста до 50 мг в месяц). С целью коррекции нейролептического синдрома (побочного эффекта) назначить циклодол до 8 мг в сутки.

5. Прогноз неблагоприятный. Трудовая экспертиза: высока вероятность утраты трудоспособности и установления группы инвалидности.

Задача №5.

1. Парафренный синдром.

2. Патопсихологическое обследование (мышление, органические изменения) — характерное расстройство мышления по шизофреническому типу; ЭЭГ-, КТ-, МРТ- исследования для исключения органического поражения мозга.

3. Окончательный клинический диагноз: Шизофрения параноидная, непрерывное течение. Парафренный синдром. (F20.00).

4. Режим стационарный. Медикаментозное лечение: купирование острой симптоматики – аминазин до 200 мг в сутки, галоперидол до 45 мг в сутки, в дальнейшем перевод на атипичные антипсихотики с индивидуальным подбором дозы (рисполепт, сероквель, оланзапин и т.д.); либо на нейролептики пролонгированного действия (галоперидол – деканоат, модитен – депо до 100 мг в месяц, рисполепт – конста до 50 мг в месяц). С целью коррекции нейролептического синдрома (побочного эффекта) назначить циклодол до 8 мг в сутки.

5. Прогноз зависит от степени прогрессивности заболевания. Трудовая экспертиза: высока вероятность утраты трудоспособности и установления группы инвалидности.

ПРИЛОЖЕНИЕ

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ТЕРМИНОВ

Аллель — одна из возможных альтернативных форм гена.

Болезни мультифакториальные — имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компонент.

Генетическая компонента — представляет собой сочетание разных аллелей нескольких локусов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеванию при разных условиях внешней среды.

Ген — ассоциированный с регуляторными последовательностями фрагмент ДНК, соответствующий определенной единице транскрипции.

Гены предрасположенности — гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям.

Генетический полиморфизм — на молекулярном уровне проявляется в небольших отклонениях в нуклеотидной последовательности генома, которые совместимы с выживаемостью особи, но часто приводят к определенным вариациям в структуре ее белков.

Геном — полная генетическая система клетки, определяющая характер онтогенетического развития организма и наследственную передачу в ряду поколений всех его структурных и функциональных признаков.

Генотип — совокупность всех генов организма, определяющих его фенотип.

Генотипирование — определение аллельного состояния локуса (гена).

Гетерозиготность — наличие различных аллелей.

Гетерозигота — клетка или организм, несущие разные формы аллельного гена. Образуют два сорта гамет.

Деметилирование ДНК — удаление метильной группы с одного или нескольких нуклеотидов в молекуле ДНК.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота — биологическая макромолекула, носитель генетической информации.

Интрон — участок гена у эукариот, который не содержит генетической информации, относящейся к синтезу белка. Интроны располагаются между другими фрагментами структурного гена — экзонами.

Лocus — область локализации элемента генома в хромосоме или в молекуле ДНК.

Матричная РНК (мРНК) — молекула РНК, содержащая информацию о последовательности аминокислот в белке, является транскриптом гена, кодирующего соответствующий белок.

Метилирование ДНК — модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома

Молекулярная медицина — медицина, основанная на диагностике, лечении и профилактике наследственных и ненаследственных болезней с помощью нуклеиновых кислот и продуктов их экспрессии.

Наследуемость — количественная характеристика, оценивающая вклад генетической составляющей в популяционную изменчивость признака.

Полногеномное ассоциативное исследование — методом поиска новых генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к многофакторным заболеваниям, (genome wide association study, GWAS). Мощный инструмент исследования генетической архитектуры заболеваний человека основан на анализе различий в частотах распределенных по всему геному аллелей однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в выборках неродственных больных и индивидов контрольной группы с использованием микрочипов, позволяющих одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов (ОНП) в одном образце

Популяция — совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом и занимающих общую территорию.

Промотор — регуляторный участок гена (оперона), к которому присоединяется РНК-полимераза с тем, чтобы начать транскрипцию.

Протеом — совокупность всех белков клетки, в группе однотипных клеток или во всех клетках организма в какой-либо конкретный момент.

Транскриптом — совокупность всех типов РНК в клетке, в группе однотипных клеток или во всех клетках в какой-либо конкретный момент.

Транскрипция — перенос (переписывание) информации о нуклеотидном строении ДНК на информационную РНК.

Фенотип — совокупность всех признаков особи в каждый конкретный момент ее жизни. Фенотип формируется при участии генотипа под влиянием среды.

Экзон — кодирующий участок гена.

Экспрессия гена — проявление действия гена в организме в форме специфического для него признака.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература:

1. Психиатрия и наркология: учебник / Н.Н. Иванец, Ю.Г. Тюльпин, В.В. Чирко, М.А. Кинкулькина. — Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. — 896 с. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970430798.html>
2. Незнанов Н.Г. Психиатрия: учебник / Н.Г. Незнанов. — Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2016. — 496 с. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438282.html>

Дополнительная литература:

1. Геномика—медицине / В.С. Баранов, Л.Л. Киселев, В.Н. Горбунова и др.; под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. — Москва: Академкнига: Наука/Интерпериодика, 2005. — 392 с.
2. Снопов С.А. Использование клеток линии НерG2 для оценки токсического и метаболического действия антипсихотиков / С.А. Снопов, Н.П. Терюкова, Е.И. Сахенберг и др. // Цитология. — 2017. — №. 3 — V. 59. P. 210 — 219.
3. Спейчер М.Р. Генетика человека по Фогелю и Мотулски: проблемы и подходы / М.Р. Спейчер, С.Е. Антонаракис, А.Г. Мотулски. — Санкт-Петербург: Н-Л, 2013. — 1056 с.
4. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин — Москва: Медицинское Информационное Агентство, 2004. — 303 с.
5. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. В 2 т. Т. 1 / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская. — Москва: Медицина, 1999. — 712 с.
6. Arranz M.J. Pharmacogenetics of antipsychotics: Clinical utility and implementation / M.J. Arranz, J. Salazar, M.H. Hernández // Behavioral Brain Research. — 2021. — T. 401. — C. 113058.
7. Brener, S. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A Systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test / S. Brener, C. Holubowich // Ont. Health Technol. Assess Ser. — 2017. — V.17. — № 4. — P. 1 — 39.
8. Carton, L. Towards personalized pharmacology: Antipsychotics and schizophrenia / L. Carton, R. Bordet, F. Montastruc, R. Guilhaumou // Therapies. — 2020. — S0040-5957(20)30227-4.
9. Fonseka T.M. The role of genetic variation across *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, and *BDNF* in antipsychotic-induced weight gain / T.M. Fonseka, A.K. Tiwari, V.F. Gonçalves et al. // World J. Biol. Psychiatry. — 2015. — V. 16. — №. 1. — P. 45 — 56.
10. Kang S.G. rs7968606 polymorphism of *ANKK1B* is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride / S.G. Kang, I.S. Chee, K. Lee, J. Lee // Human Psychopharmacol. — 2017. — V. 32. — № 2.

11. Kanji S., Fonseka T.M., Marshe, V.S. et al. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. — 2018. — T. 268. — №. 1. — C. 30 — 15.
12. Lally J. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics / J. Lally, F. Gaughran, P. Timms, S. Curran // Pharmacogenomics and personalized medicine. — 2016. — T. 9. — C. 117.
13. Luo C. Pharmacogenetic correlates of antipsychotic-induced weight gain in the Chinese population / C. Luo, J. Liu, X. Wang et al. // Neuroscience bulletin. — 2019. — C. 1–20.
14. Potkin S.G. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research / S.G. Potkin, J.M. Kane, C.U. Correll et al. // NPJ schizophrenia. — 2020. — T. 6. — №. 1. — C. 1–10.
15. Qi Y., Liu G. Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Simultaneous Determination of Antipsychotic Drugs in Human Plasma and Its Application in Therapeutic Drug Monitoring // Drug Design, Development and Therapy. — 2021. — T. 15. — C. 463.
16. Saito T. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population / T. Saito, M. Ikeda, T. Mushiroda et al. // Biol. Psychiatry. — 2016. — V. 80. — №. 8. — P. 636–642.
17. Spellmann, I. Associations of *NEUROD2* polymorphisms and change of cognitive dysfunctions in schizophrenia and schizoaffective disorder after eight weeks of antipsychotic treatment / I. Spellmann, M. Riedel, J. Städtler et al. // Cogn. Neuropsychiatry. — 2017. — V. 22. — №. 4. — P. 280–297.
18. van Westrhenen, R. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: how far have we got and where are we going? / R. van Westrhenen, K.J. Aitchison, M. Ingelman-Sundberg, M. M. Jukić // Frontiers in psychiatry. — 2020. — T. 11.
19. Zhang, C. Complement 3 and metabolic syndrome induced by clozapine: a cross-sectional study and retrospective cohort analysis / C. Zhang, Y. Zhang, J. Cai et al. // Pharmacogenomics J. — 2017. — V. 17. — №. 1. — P. 92–97.
20. Zhang, J.P. Recent progress in pharmacogenomics of antipsychotic drug response/ J. P. Zhang, A. K. Malhotra // Current psychiatry reports. — 2018. — T. 20. — №. 4. — C. 1–8.

Гареева Анна Эмировна – кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, доцент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Джемилева Лиля Усейновна – доктор медицинских наук, профессор, кафедры репродуктивного здоровья с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Тимербулатов Ильгиз Фаритович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Евтушенко Елена Михайловна – ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Тимербулатова Миляуша Фаниловна – ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Современный взгляд на вопросы фармакогеномики антипсихотических препаратов в терапии шизофрении

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 16.12.2021 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60х84 1 /16. Усл.-печ. л. 4,65.
Тираж 15 экз. Заказ № 79.
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,

Тел.: (347) 272-86-31
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России